



ACTA DE EVALUACIÓN DE LA TESIS DOCTORAL

Año académico 2016/17

DOCTORANDO: SÁNCHEZ PAÉZ, PATRICIA

PROGRAMA DE DOCTORADO: D420 CIENCIAS DE LA SALUD
DEPARTAMENTO DE: MEDICINA Y ESPECIALIDADES MÉDICAS
TITULACIÓN DE DOCTOR EN: DOCTOR/A POR LA UNIVERSIDAD DE ALCALÁ

En el día de hoy 06/03/17, reunido el tribunal de evaluación nombrado por la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado y Doctorado de la Universidad y constituido por los miembros que suscriben la presente Acta, el aspirante defendió su Tesis Doctoral, elaborada bajo la dirección de ÁNGELA IBAÑEZ CUADRADO // JERÓNIMO SANZ RUIZ// ÓSCAR PASTOR ROJO.

Sobre el siguiente tema: IMPULSIVIDAD Y ÁCIDOS GRASOS ESENCIALES EN EL JUEGO PATOLÓGICO

Finalizada la defensa y discusión de la tesis, el tribunal acordó otorgar la CALIFICACIÓN GLOBAL¹ de (no apto, aprobado, notable y sobresaliente): SOBRESALIENTE

Alcalá de Henares, 6 de marzo de 2017

EL PRESIDENTE

[Signature of Cecilia Acamo]

Fdo.: Cecilia ACAMO BONDARIS

EL SECRETARIO

[Signature of Francisco Ferrer]

Fdo.: Francisco Ferrer Navarrete

EL VOCAL

[Signature of Paz Paricio]

Fdo.: PAZ PARICIO-PARICIO

Con fecha 29 de marzo de 2017 la Comisión Delegada de la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado, a la vista de los votos emitidos de manera anónima por el tribunal que ha juzgado la tesis, resuelve:

- Conceder la Mención de "Cum Laude"
No conceder la Mención de "Cum Laude"

La Secretaria de la Comisión Delegada

[Signature of Patricia Sánchez]

FIRMA DEL ALUMNO,

[Signature of Patricia Sánchez]

Fdo.: PATRICIA SÁNCHEZ

¹ La calificación podrá ser "no apto" "aprobado" "notable" y "sobresaliente". El tribunal podrá otorgar la mención de "cum laude" si la calificación global es de sobresaliente y se emite en tal sentido el voto secreto positivo por unanimidad.

INCIDENCIAS / OBSERVACIONES:

El presente documento es una copia de un documento original que se encuentra en el archivo de la oficina de la Secretaría de Educación Pública. El presente documento es una copia de un documento original que se encuentra en el archivo de la oficina de la Secretaría de Educación Pública.

El presente documento es una copia de un documento original que se encuentra en el archivo de la oficina de la Secretaría de Educación Pública.

SECRETARÍA DE EDUCACIÓN PÚBLICA



Universidad
de Alcalá

COMISIÓN DE ESTUDIOS OFICIALES
DE POSGRADO Y DOCTORADO

En aplicación del art. 14.7 del RD. 99/2011 y el art. 14 del Reglamento de Elaboración, Autorización y Defensa de la Tesis Doctoral, la Comisión Delegada de la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado y Doctorado, en sesión pública de fecha 29 de marzo, procedió al escrutinio de los votos emitidos por los miembros del tribunal de la tesis defendida por SÁNCHEZ PAÉZ, PATRICIA, el día 6 de marzo de 2017, titulada *IMPULSIVIDAD Y ÁCIDOS GRASOS ESENCIALES EN EL JUEGO PATOLÓGICO*, para determinar, si a la misma, se le concede la mención "cum laude", arrojando como resultado el voto favorable de todos los miembros del tribunal.

Por lo tanto, la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado **resuelve otorgar** a dicha tesis la

MENCIÓN "CUM LAUDE"

Alcalá de Henares, 31 de marzo de 2017

EL PRESIDENTE DE LA COMISIÓN DE ESTUDIOS
OFICIALES DE POSGRADO Y DOCTORADO



Juan Ramón Velasco Pérez

Copia por e-mail a:

Doctorando: SÁNCHEZ PAÉZ, PATRICIA

Secretario del Tribunal: FRANCISCO FERRE NAVARRETE.

Directores de Tesis: ÁNGELA IBAÑEZ CUADRADO // JERÓNIMO SANZ RUIZ // ÓSCAR PASTOR ROJO



**Departamento de Medicina y Especialidades
Médicas**

**IMPULSIVIDAD Y ÁCIDOS GRASOS
ESENCIALES EN EL JUEGO
PATOLÓGICO**

**Tesis Doctoral presentada por
PATRICIA SÁNCHEZ PÁEZ**

Directores:

DRA. ÁNGELA IBÁÑEZ CUADRADO

DR. JERÓNIMO SAIZ RUIZ

DR. ÓSCAR PASTOR ROJO

Alcalá de Henáres, 2016



Universidad
de Alcalá

Dra. Ángela Ibáñez Cuadrado, Profesora Asociada de Psiquiatría del Departamento de Especialidades Médicas de la Facultad de Medicina de la Universidad de Alcalá,

CERTIFICA: que Dña. Patricia Sánchez Páez ha realizado la Tesis Doctoral titulada “Impulsividad y ácidos grasos esenciales en el juego patológico”, bajo mi dirección, considerando que reúne los requisitos científicos de originalidad y rigor metodológicos suficientes para optar al grado de Doctor.

Para que así conste, expide y firma el presente certificado en Madrid, a dieciséis de noviembre de dos mil dieciséis.



[Handwritten signature in blue ink]

Prof. Jerónimo Saiz Ruiz, Catedrático de Psiquiatría del Departamento de Especialidades Médicas de la Facultad de Medicina de la Universidad de Alcalá,

CERTIFICA: que Dña. Patricia Sánchez Páez ha realizado la Tesis Doctoral titulada “Impulsividad y ácidos grasos esenciales en el juego patológico”, bajo mi dirección, considerando que reúne los requisitos científicos de originalidad y rigor metodológicos suficientes para optar al grado de Doctor.

Para que así conste, expide y firma el presente certificado en Madrid, a dieciséis de noviembre de dos mil dieciséis.



Fdo.:





Universidad
de Alcalá

Dr. Óscar Pastor Rojo, Doctor en Ciencias Químicas, Especialista en Bioquímica clínica.
Servicio Bioquímica Clínica del Hospital Universitario Ramón y Cajal de Madrid,

CERTIFICA: que Dña. Patricia Sánchez Páez ha realizado la Tesis Doctoral titulada “Impulsividad y ácidos grasos esenciales en el juego patológico”, bajo mi dirección, considerando que reúne los requisitos científicos de originalidad y rigor metodológicos suficientes para optar al grado de Doctor.

Para que así conste, expide y firma el presente certificado en Madrid, a dieciséis de noviembre de dos mil dieciséis.



Fdo.:

D. Melchor Alvarez de Mon Soto, Director del Departamento de Medicina y Especialidades Médicas de la Universidad de Alcalá,

CERTIFICA: que el trabajo titulado “Impulsividad y ácidos grasos esenciales en el juego patológico”, ha sido realizado por *D^a Patricia Sánchez Páez*, en el Departamento de Medicina y Especialidades Médicas de la Universidad de Alcalá, y reúne los requisitos científicos de originalidad y rigor metodológicos suficientes para ser defendido en calidad de Tesis Doctoral ante el tribunal que corresponda.

Y para que así conste, expide y firma el presente certificado en Alcalá de Henares, a veintiocho de octubre de dos mil dieciséis.



A mi familia y amigos.

“Los hombres aman los razonamientos abstractos y las sistematizaciones bien elaboradas, al punto de que no les molesta deformar la verdad; cierran los ojos y los oídos a todas las pruebas que los contradicen con tal de sustentar sus construcciones lógicas”

Fiódor Dostoievski

“Cree a aquellos que buscan la verdad, duda de los que la han encontrado”

André Gide

AGRADECIMIENTOS

Quiero dar las gracias a todos los que de una manera u otra habéis contribuido a que hoy sea quién soy. A todos los que me habéis inculcado inquietud, constancia, responsabilidad, disciplina, esfuerzo y superación, que considero son los ingredientes que en esencia me han llevado a completar esta tesis doctoral.

Al profesor Saiz, porque me siento afortunada de haber podido crecer profesionalmente a tu lado y al de este gran equipo.

A Ángela, porque siempre has confiado en mí. Has sido el sostén que me ha ayudado a persistir y sin lugar a duda, has dejado una huella que me enorgullece, tanto a nivel personal como profesional.

A Óscar, por tu entrega y trabajo desinteresado.

A Pepa, amiga y compañera de risas y fatigas, gracias por tu generosidad y estar dispuesta a ayudar siempre.

A Diego, por la motivación que transmites y por hacer tan fácil el trabajo a tu lado.

Agradecer también a todos los profesionales que han colaborado en el reclutamiento de pacientes, en la extracción de muestras y en el procesamiento de datos utilizados en esta tesis doctoral.

A mi familia, por vuestra paciencia y refuerzo incombustible. Porque sois mi guía para ser mejor persona y con vuestro amor me lo habéis enseñado todo, entre otras cosas la importancia del esfuerzo, de luchar por los sueños, de disfrutar de las pequeñas cosas y de que, al fin y al cabo, querer es poder.

ÍNDICE O TABLA DE CONTENIDOS

I.	INTRODUCCIÓN GENERAL	14
II.	DESARROLLO TEÓRICO	20
CAPÍTULO 1.	IMPULSIVIDAD	20
1.1.	REVISIÓN HISTÓRICA.....	20
1.2.	CONCEPTO	23
1.2.1.	<i>IMPULSIVIDAD COMO RASGO</i>	23
1.2.1.1.	EYSENCK	23
1.2.1.1.	GRAY.....	24
1.2.1.2.	CLONINGER	24
1.2.1.3.	ZUCKERMAN.....	25
1.2.1.4.	DICKMAN.....	25
1.2.1.5.	BARRATT.....	25
1.2.1.6.	CONCLUSIONES	26
1.2.2.	<i>IMPULSIVIDAD COMO SÍNTOMA</i>	27
1.3.	IMPULSIVIDAD Y COMPULSIVIDAD	28
1.4.	TIPOS DE IMPULSIVIDAD	30
1.5.	NEUROBIOLOGÍA DE LA IMPULSIVIDAD	32
1.5.1.	<i>GENÉTICA</i>	33
1.5.2.	<i>NEUROQUÍMICA</i>	34
1.5.1.1.	SEROTONINA	34
1.5.1.2.	DOPAMINA.....	35
1.5.1.3.	NORADRENALINA	36
1.5.1.4.	GLUTAMATO	37
1.5.1.5.	GABA	38
1.5.1.6.	ENDOCANNABINOIDE	38
1.5.1.7.	OPIOIDE.....	39
1.5.1.8.	COLINÉRGICO	40
1.5.3.	<i>NEUROIMAGEN</i>	40
CAPÍTULO 2.	JUEGO PATOLÓGICO	42
2.1.	INTRODUCCIÓN.....	42
2.2.	JUEGO PATOLÓGICO COMO MODELO DE ADICCIÓN COMPORTAMENTAL.....	44
2.3.	ETIOPATOGENIA.....	46
2.3.1.	<i>BASES COGNITIVAS</i>	46
2.3.2.	<i>BASES NEUROBIOLÓGICAS</i>	50
2.3.2.1.	GENÉTICA	50
2.3.2.1.1.	ESTUDIOS DE GEMELOS	50
2.3.2.1.2.	ESTUDIOS DE ASOCIACIÓN DE GENES.....	51
2.3.2.2.	NEUROQUÍMICA.....	53
2.3.2.2.1.	SEROTONINA.....	53
2.3.2.2.2.	DOPAMINA.....	54
2.3.2.2.3.	NORADRENALINA	56
2.3.2.2.4.	OPIOIDE ENDÓGENO.....	57
2.3.2.2.5.	GLUTAMATO	58
2.3.2.2.6.	GABA	60
2.3.2.2.7.	ENDOCANNABINOIDE	60

IMPULSIVIDAD Y ÁCIDOS GRASOS ESENCIALES EN EL JUEGO PATOLÓGICO

2.3.2.3.	NEUROIMAGEN	61
2.3.3.	<i>INTEGRACIÓN DE BASES COGNITIVAS Y NEUROBIOLÓGICAS</i>	64
2.4.	IMPULSIVIDAD EN EL JUEGO PATOLÓGICO	66
2.5.	DIMENSIONES DE PERSONALIDAD SEGÚN TCI-R EN JUGADORES PATOLÓGICOS	80
CAPÍTULO 3. ACIDOS GRASOS ESENCIALES.....		84
3.1.	GENERALIDADES	84
3.2.	DIETA.....	86
3.3.	EVALUACIÓN DE LOS ÁCIDOS GRASOS ESENCIALES	87
3.4.	FUNCIONES CEREBRALES	88
3.4.1.	<i>VÍA DE SEÑALIZACIÓN DE LOS EICOSANOIDES</i>	89
3.4.2.	<i>NEUROTRANSMISIÓN</i>	90
3.5.	EPA Y DHA: EXPLICAR LAS CONTRADICCIONES.....	93
3.6.	PAPEL DE LOS ÁCIDOS GRASOS ESENCIALES EN LA ENFERMEDAD MENTAL.....	94
3.7.	IMPULSIVIDAD Y ÁCIDOS GRASOS ESENCIALES	96
3.7.1.	<i>TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN E HIPERACTIVIDAD</i>	97
3.7.2.	<i>TRASTORNO LÍMITE DE PERSONALIDAD</i>	97
3.7.3.	<i>SUICIDIO</i>	98
3.7.4.	<i>AGRESIVIDAD</i>	98
3.7.5.	<i>TRASTORNO POR USO DE SUSTANCIAS</i>	99
3.7.6.	<i>TRASTORNO DEL CONTROL DE IMPULSOS</i>	100
III.	DESARROLLO EMPÍRICO	104
CAPÍTULO 4. JUSTIFICACIÓN		104
CAPÍTULO 5. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS		106
5.1.	HIPÓTESIS.....	106
5.2.	OBJETIVOS.....	106
CAPÍTULO 6. MATERIAL Y MÉTODO		108
6.1.	PLANTEAMIENTO METODOLÓGICO	108
6.2.	DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA.....	108
6.3.	DESCRIPCIÓN DE LOS INSTRUMENTOS	109
6.3.1.	<i>PROTOCOLO DE RECOGIDA DE DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS Y CLÍNICOS</i> ...	109
6.3.2.	<i>CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE JUEGO PATOLÓGICO DEL DSM-IV</i>	109
6.3.3.	<i>SOUTH OAKS GAMBLING SCREEN</i>	110
6.3.4.	<i>INVENTARIO DE TEMPERAMENTO Y CARÁCTER REVISADO</i>	111
6.3.5.	<i>ESCALA DE IMPULSIVIDAD DE BARRATT</i>	113
6.3.6.	<i>HAMILTON DEPRESIÓN RATING SCALE (HDRS)</i>	114
6.3.7.	<i>HAMILTON ANXIETY RATING SCALE (HARS)</i>	114
6.4.	DESCRIPCIÓN DE PROCEDIMIENTOS	114
6.4.1.	<i>OBTENCIÓN DE PLASMA Y MEMBRANAS ERITROCITARIAS</i>	114
6.4.2.	<i>ANÁLISIS DE ÁCIDOS GRASOS POR CROMATOGRAFÍA DE GASES y DETECCIÓN POR ESPECTROMETRÍA DE MASAS</i>	115
6.5.	DESCRIPCIÓN DE LA INVESTIGACIÓN	115
6.6.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	116

CAPÍTULO 7. RESULTADOS.....	118
7.1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA.....	118
7.1.1. <i>CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS</i>	118
7.1.1.1. EDAD.....	118
7.1.1.2. ESTADO CIVIL.....	118
7.1.1.3. NIVEL EDUCATIVO.....	119
7.1.1.4. SITUACIÓN ACTUAL.....	119
7.1.2. <i>ANTECEDENTES PERSONALES</i>	119
7.1.2.1. SALUD FÍSICA.....	119
7.1.2.2. CONSUMO DE TÓXICOS.....	120
7.1.2.3. PSIQUIÁTRICA.....	120
7.1.2.4. EN RELACIÓN AL JUEGO.....	120
7.1.3. <i>ANTECEDENTES FAMILIARES</i>	120
7.1.3.1. JUEGO PATOLÓGICO.....	120
7.1.3.2. TRASTORNO POR USO DE ALCOHOL.....	120
7.1.3.3. TRASTORNO POR USO DE SUSTANCIAS.....	120
7.1.4. <i>CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DEL JUEGO</i>	121
7.1.4.1. CARACTERÍSTICAS DEL JUEGO.....	121
7.1.4.2. CURSO DEL JUEGO PATOLÓGICO.....	125
7.1.4.3. DESENCADENANTES DEL JUEGO.....	127
7.1.4.4. CONSECUENCIAS DEL JUEGO.....	127
7.1.5. <i>COMORBILIDAD PSIQUIÁTRICA</i>	128
7.1.5.1. TRASTORNO POR USO DE SUSTANCIAS.....	128
7.1.5.2. DEPRESIÓN.....	128
7.1.5.3. ANSIEDAD.....	129
7.1.5.4. TRASTORNO ADAPTATIVO.....	130
7.1.5.5. TRASTORNOS DE PERSONALIDAD.....	130
7.1.5.6. TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN E HIPERACTIVIDAD (TDAH).....	130
7.1.5.7. OTRAS CONDUCTAS IMPULSIVAS.....	130
7.1.6. <i>RASGOS DIMENSIONALES DE PERSONALIDAD (TCI-R)</i>	130
7.1.7. <i>ESCALA DE IMPULSIVIDAD DE BARRATT (BIS-11)</i>	133
7.1.8. <i>SOUTH OAKS GAMBLING SCREEN (SOGS)</i>	135
7.1.9. <i>CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DSM-IV</i>	136
7.1.10. <i>ÁCIDOS GRASOS ESENCIALES</i>	136
7.1.10.1. COMPOSICIÓN PORCENTUAL DE ÁCIDOS GRASOS ESENCIALES.....	136
7.1.10.2. CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA DE ÁCIDOS GRASOS ESENCIALES.....	137
7.2. ANÁLISIS DE LOS ÁCIDOS GRASOS ESENCIALES.....	138
7.2.1. <i>ESCALA DE IMPULSIVIDAD DE BARRATT (BIS-11)</i>	138
7.2.1.1. COMPOSICIÓN PORCENTUAL DE ÁCIDOS GRASOS ESENCIALES.....	138
7.2.1.2. CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA DE ÁCIDOS GRASOS ESENCIALES.....	140
7.2.2. <i>GRAVEDAD DEL JUEGO PATOLÓGICO</i>	142
7.2.2.1. SOUTH OAKS GAMBLING SCREEN (SOGS).....	142
7.2.2.2. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DSM-IV.....	144
7.3. ANÁLISIS DE LA IMPULSIVIDAD EVALUADA POR LA ESCALA DE BARRATT (BIS-11)..	146
7.3.1. <i>CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS</i>	146
7.3.1.1. EDAD.....	146
7.3.1.2. ESTADO CIVIL.....	146
7.3.1.3. NIVEL EDUCATIVO.....	147
7.3.2. <i>CURSO DEL JUEGO PATOLÓGICO</i>	147

IMPULSIVIDAD Y ÁCIDOS GRASOS ESENCIALES EN EL JUEGO PATOLÓGICO

7.3.2.1.	EDAD A LA QUE COMENZÓ A JUGAR AL JUEGO PROBLEMA.....	147
7.3.2.2.	EDAD DE INICIO DEL JUEGO PATOLÓGICO.....	148
7.3.2.3.	SEGÚN EL TIEMPO DE PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD.....	148
7.3.3.	<i>ANTECEDENTES FAMILIARES</i>	149
7.3.4.	<i>DIMENSIONES DE PERSONALIDAD (TCI-R)</i>	150
7.3.5.	<i>GRAVEDAD DEL JUEGO PATOLÓGICO</i>	154
7.3.5.1.	SOUTH OAKS GAMBLING SCREEN (SOGS).....	154
7.3.5.2.	CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DSM-IV.....	155
7.3.6.	<i>COMORBILIDAD</i>	157
7.3.6.1.	TRASTORNO POR USO DE SUSTANCIAS.....	157
7.3.6.2.	HAMILTON DEPRESIÓN.....	157
7.3.6.3.	HAMILTON ANSIEDAD.....	159
7.3.6.4.	CONDUCTAS IMPULSIVAS.....	160
7.3.7.	<i>SEGÚN LAS CONSECUENCIAS DEL JUEGO PATOLÓGICO</i>	161
7.3.7.1.	AFECTA ÁREA SOCIAL.....	161
7.3.7.2.	AFECTA ÁREA LABORAL.....	162
7.3.7.3.	CONSECUENCIAS LEGALES.....	163
CAPÍTULO 8. DISCUSIÓN		164
8.1.	JUEGO PATOLÓGICO COMO MODELO DE ADICCIÓN SIN SUSTANCIA.....	164
8.1.1.	<i>ANTECEDENTES FAMILIARES</i>	164
8.1.2.	<i>RASGOS DIMENSIONALES DE LA PERSONALIDAD (TCI-R)</i>	164
8.1.3.	<i>IMPACTO DE LA IMPULSIVIDAD (BIS-11) EN EL JUEGO PATOLÓGICO</i>	166
8.1.3.1.	CURSO DEL JUEGO PATOLÓGICO.....	166
8.1.3.2.	ANTECEDENTES FAMILIARES.....	167
8.1.3.3.	RASGOS DIMENSIONALES DE LA PERSONALIDAD (TCI-R).....	167
8.1.3.4.	GRAVEDAD DEL JUEGO PATOLÓGICO.....	168
8.1.3.5.	COMORBILIDAD.....	168
8.1.3.6.	CONSECUENCIAS DEL JUEGO PATOLÓGICO.....	169
8.1.3.7.	SUBESCALAS DE IMPULSIVIDAD DE LA BIS-11.....	170
8.1.4.	<i>RESUMEN</i>	171
8.2.	RELACIÓN ENTRE ÁCIDOS GRASOS ESENCIALES Y JUEGO PATOLÓGICO.....	173
8.2.1.	<i>RELACIÓN ENTRE LOS ÁCIDOS GRASOS ESENCIALES Y LA IMPULSIVIDAD EVALUADA POR LA BIS-11 EN UNA MUESTRA DE JUGADORES</i>	175
8.2.2.	<i>RELACIÓN ENTRE LOS ÁCIDOS GRASOS ESENCIALES Y LA GRAVEDAD DEL JUEGO PATOLÓGICO</i>	178
8.2.3.	<i>RESUMEN</i>	179
CAPÍTULO 9. LIMITACIONES		182
CAPÍTULO 10. CONCLUSIONES		184
IV.	BIBLIOGRAFÍA	188

LISTA DE ABREVIATURAS

- AA:** Ácido araquidónico
- AGE:** Ácidos grasos esenciales
- ALA:** Ácido alfa-linolénico
- BIS-11:** Escala de impulsividad de Barratt-11
- COX:** Ciclooxigenasa
- DDT:** Tareas de descuento temporal
- DHA:** Ácido decosahexaenoico
- EPA:** Ácido eicosapentaenoico
- EP:** Enfermedad de Parkinson
- FACL:** Ligasa de ácidos grasos CoA
- HDRS y HARS:** Escala de depresión y escala de ansiedad de Hamilton
- JP:** Juego patológico
- LA:** Ácido linoleico
- LCR:** Líquido cefalorraquídeo
- LPAT:** Acetiltransferasa lisofosfolípida
- MAO:** Enzima monoaminooxidasa
- MHFG:** 3-metoxi-4 hidroxifenilglicol
- PLA2:** Fosfolipasa A2
- PUFA:** Ácidos grasos poliinsaturados
- SCID-I:** Entrevista clínica estructurada para los trastornos mentales del eje I
- SCID-II:** Entrevista clínica estructurada para los trastornos de la personalidad del eje II
- SOGS:** South Oaks Gambling Screen
- SNC:** Sistema nervioso central
- SST y SSRT:** Tareas de señal de parada
- TCI-R:** Inventario de temperamento y carácter de Cloninger revisado
- TDAH:** Trastorno por déficit de atención con hiperactividad
- TLP:** Trastorno límite de personalidad
- TOC:** Trastorno obsesivo-compulsivo
- TUS:** Trastorno por uso de sustancias
- 5HIA:** 5-hidroxitriptamina o serotonina
- 5HT:** 5-hidroxitriptamina o serotonina

I. INTRODUCCIÓN GENERAL

I. INTRODUCCIÓN GENERAL

En la última edición del manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-5) (APA, 2013), el juego patológico se ha incorporado a la nueva categoría de adicciones comportamentales, comprendida dentro de los trastornos relacionados con sustancias y trastornos adictivos. Esto se sostiene en la evidencia de que la ludopatía presenta aspectos etiopatogénicos y neurobiológicos comunes con los trastornos por uso de sustancias, compartiendo también características clínicas, terapéuticas y pronósticas con éstos (Balodis et al., 2012; Frascella et al., 2010; Potenza, 2008; Reuter et al., 2005).

En las ediciones previas el juego patológico, como trastorno en el que la impulsividad es una de las principales características, formaba parte de la categoría de “trastornos de control de impulsos no clasificados en otros apartados”. Dichos trastornos componen un espectro de patologías psiquiátricas que implican un “fracaso en resistir el impulso, deseo o tentativa de llevar a cabo algún acto que es dañino para el propio individuo o para los demás pudiendo existir o no una resistencia consciente a este impulso” (APA, 1987).

Existen diversos estudios sobre la etiopatogenia de los trastornos del control de impulsos, siendo los más consistentes hasta la actualidad, los que involucran a la función serotoninérgica, aunque también se estudian otros sistemas como el noradrenérgico, dopaminérgico, gabaérgico o glutamatérgico (López-Ibor, Lana, & Saiz Ruiz, 1990). En el momento actual, una de las líneas de investigación abierta más interesante es la que señala una posible implicación de los ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) en los trastornos impulsivos.

Los PUFA pueden dividirse en dos grandes familias según la posición del primer doble enlace: omega-3 y omega-6. Los ácidos grasos esenciales (AGE) son PUFA que el organismo no puede sintetizar, siendo obtenidos exclusivamente a través de la dieta. En el ser humano únicamente son AGE, propiamente dichos, el ácido alfa-linolénico (ALA) de la familia de los omega-3 y el ácido linoleico (LA) de la familia de los omega-6. Sin embargo, la eficiencia de conversión de estos dos precursores a sus principales metabolitos, conlleva a considerar frecuentemente como ácidos grasos esenciales, a todos en su conjunto. Entre los principales omega-3 derivados del ALA destacan el ácido docosahexaenoico (DHA) y el eicosapentaenoico (EPA), que proceden del pescado y sus derivados. Entre los principales omega-6 derivados del LA destaca el ácido araquidónico (AA), cuyo aporte depende principalmente de la ingesta de aceites de origen vegetal (Burdge & Calder, 2005).

Estos AGE tienen importantes y variadas funciones. Hay que tener en cuenta, que son un componente estructural fundamental de las membranas neuronales, contribuyendo a sus propiedades biofísicas e influyendo en la actividad y función de las proteínas insertadas en ellas (Leaf, 2001). Asimismo, tienen un papel en la regulación de la expresión de múltiples genes (Calder, 2012) y en la señalización celular a través de la compleja vía de

los eicosanoides (Li & Hu, 2009). Cabe señalar también que los omega-3 y omega-6 son diferentes tanto metabólicamente como funcionalmente, observándose a menudo funciones fisiológicas opuestas entre ambas familias. Por ello, es necesario un equilibrio en su relación, para mantener un funcionamiento óptimo (Gómez Candela, Bermejo López, & Loria Kohen, 2011).

Existen diversos estudios que han intentado analizar el papel de los ácidos grasos esenciales en el funcionamiento cerebral, encontrando hasta la fecha una base biológica para anticipar un posible papel de los mismos en la etiopatogenia de las enfermedades mentales (Vaddadi, 2006). Así, observamos que los omega-3 se encuentran selectivamente concentrados en el cerebro, en las membranas sinápticas neuronales, siendo el DHA el PUFA más abundante en el tejido cerebral. Variaciones en la dieta, alterarían la composición y relación omega-6/omega-3 de las membranas neuronales con la consiguiente afectación de múltiples procesos celulares y moleculares, implicados en el funcionamiento cerebral y sistemas de neurotransmisión, pudiendo estar dichas variaciones asociadas a patología. Esto implica que un control dietético, en este caso con un adecuado aporte de PUFA, pueda suponer un tratamiento natural, económico, no invasivo y sin efectos adversos para el mantenimiento de la salud mental (Gomez-Pinilla & Tyagi, 2013; Ross, Seguin, & Sieswerda, 2007)

Por este motivo, se ha observado un aumento creciente en los últimos años, del interés por el estudio de los omega-3 en Psiquiatría. Varios autores han encontrado evidencias de una posible asociación entre estos ácidos grasos y los trastornos afectivos, si bien también se han estudiado en esquizofrenia, trastornos de ansiedad, impulsividad, agresividad, conducta suicida, uso de sustancias y TDAH, habiéndose señalado en algunos estudios una correlación con la gravedad de los síntomas, aunque las evidencias disponibles actualmente son limitadas (Appleton, 2008; Mischoulon & Freeman, 2013).

Este estudio amplía el conocimiento en esta área, ya que hasta la fecha no existe ninguna publicación que estudie los ácidos grasos esenciales en una muestra de jugadores patológicos. Asimismo, con este estudio, se desea incidir en la necesidad de desarrollar nuevas investigaciones que puedan esclarecer una posible asociación entre los ácidos grasos y los trastornos caracterizados por la impulsividad y más ahora que el juego patológico constituye un modelo de adicción sin sustancia. De esta forma, se pretende dar lugar tanto a la formulación de hipótesis etiopatogénicas, como a la propuesta de medidas preventivas, tal como sugieren estudios preliminares en los que suplementos de ácidos grasos resultaron en una mejoría de marcadores de conducta impulsiva (Garland & Hallahan, 2006); advirtiendo finalmente, que quizás el beneficio de suplementación, podría diferir según el perfil de cada individuo.

En este sentido, y en la misma línea sugerida por autores como Blaszczynsky y Nower (2006), en este trabajo se pretende valorar la existencia de subtipos de jugadores patológicos según la impulsividad, estudiando el impacto que puede suponer esta característica en la presentación clínica, pronóstico y tratamiento del juego patológico.

Señalando además que con esto se desea hacer mención al posible paralelismo entre las implicaciones clínicas y pronósticas de la impulsividad en los trastornos por uso de sustancias y el juego patológico.

Las hipótesis de trabajo son las siguientes:

- Hipótesis principal: Existen diferencias en los niveles de ácidos grasos esenciales entre los jugadores patológicos más y menos impulsivos según la escala de impulsividad de Barratt (BIS-11) y entre los jugadores patológicos más y menos graves según la South Oaks Gambling Screen (SOGS) y los criterios diagnósticos DSM-IV.
- Hipótesis secundaria: Existen diferencias clínicas y pronósticas entre los jugadores patológicos más y menos impulsivos según la escala de impulsividad de Barratt (BIS-11).

El principal objetivo de este trabajo es conocer si existe una asociación entre los ácidos grasos y la impulsividad evaluada por la Escala de Barratt (BIS-11) y la gravedad del juego patológico según la South Oaks Gambling Screen (SOGS) y los criterios diagnósticos DSM-IV.

El segundo objetivo de este trabajo es evidenciar la existencia de diferencias clínicas y pronósticas en función de la impulsividad de los jugadores patológicos.

El proyecto de investigación fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Universitario Ramón y Cajal. Se incluyeron cincuenta y cinco hombres diagnosticados de juego patológico, según criterios DSM-IV-TR, que acudien a la Unidad de Ludopatía de dicho hospital. A todos ellos se les proporcionó información completa de las características del estudio y aceptaron participar en él mediante la firma de un consentimiento informado.

Fueron excluidos del estudio las personas con dislipemia o tratamiento con fármacos que pueden afectar a los niveles de ácidos grasos, así como aquellas con diagnóstico de esquizofrenia, trastorno bipolar, retraso mental o trastorno mental orgánico.

Por un lado, se recogió una muestra de sangre para analizar los niveles sanguíneos de PUFA mediante cromatografía de gases. Por otro lado, se aplicó una entrevista clínica protocolizada donde se recogen diversos datos sociodemográficos y clínicos y se utilizaron una serie de instrumentos:

- DSM-IV Criterios diagnósticos de juego patológico (APA, 1994).
- South Oaks Gambling Screen (SOGS), validación española (Echeburúa, Báez, Fernández-Montalvo y Páez, 1994), utilizada como screening del juego patológico.
- Entrevista Clínica Estructurada para los Trastornos Mentales del Eje I del DSM-IV (SCID-I) (First et al., 2004), utilizada para evaluar comorbilidad y criterios de exclusión.

- Conner's Adult ADHA Diagnostic Interview for DSM-IV (CAADID) (Epstein, 2006), utilizada para realizar el diagnóstico de TDAH.
- Escala de depresión de Hamilton (HDRS) (Hamilton, 1960) y de ansiedad (HARS) (Hamilton, 1959) para la cuantificación de síntomas de depresión y ansiedad.
- Escalas destinadas a medir variables de personalidad:
 - Desde un punto de vista dimensional: Inventario de temperamento y carácter de Cloninger revisado (TCI-R) (Cloninger et al., 1993).
 - Desde un punto de vista categorial: Entrevista Clínica Estructurada para los Trastornos de la Personalidad del Eje II del DSM-IV (SCID-II) (First et al., 2004).
- Escala de impulsividad de Barrat-11 (BIS-11) (Oquendo et al., 2001), destinada a la medición específica de impulsividad.

Los datos se analizaron mediante el paquete estadístico SPSS.

II. DESARROLLO TEÓRICO

II. DESARROLLO TEÓRICO

CAPÍTULO 1. IMPULSIVIDAD

1.1. REVISIÓN HISTÓRICA

La palabra impulsividad deriva del latín *impulsus*, que significa golpear o empujar. Engloba a aquellos comportamientos que parecen escapar del control de la voluntad (Pinal Fernández & Pérez Bravo, 2003).

La importancia del concepto de voluntad para el estudio histórico de la impulsividad radica en su sentido psicológico. Los filósofos clásicos consideraban la voluntad como una mezcla semántica de impulso, instinto, tendencia, deseo, objetivo e inclinación (Berrios & Gili, 1995; Haro, 2004). En Grecia la voluntad se concebía de manera integrada con los sentimientos y el intelecto. Sin embargo, posteriormente pensadores cristiano-medievales consideraron la voluntad como una función autónoma. Este concepto se mantuvo hasta el siglo XIX con la aparición de la Psiquiatría como disciplina médica (Haro, 2004).

Así pues, a finales del siglo XVIII y principalmente en el siglo XIX es cuando se comienzan a describir las primeras patologías de la voluntad que progresivamente fueron definidas como abulia, obsesión e impulsión. El concepto de impulsión es el que se considera base de los actuales trastornos de la impulsividad (Haro, 2004). En aquella época con dicho término se hacía referencia a cualquier tipo de acción involuntaria, estereotipada y paroxística (Berrios, 1989).

En 1816, Matthey propone la primera clasificación de las patologías de la voluntad. Las denomina *pathomanies* y las define como perversiones de la voluntad y de las inclinaciones naturales, en las que se conservan el resto de funciones intelectuales (Berrios & Gili, 1995; Haro 2004).

Dos años más tarde, Heinroth propone, como consecuencia de la separación de la voluntad de la razón, estados en los que podía existir la rabia si se sobreexcitaba la voluntad o apatía si se inhibía (Haro, 2004).

En 1838, Esquirol introduce el término *monomanie instinctive* para describir una serie de trastornos del comportamiento caracterizados por la realización de actos impulsivos sin motivo, como respuesta a un impulso irresistible que se presenta de forma instintiva e involuntaria (Berrios & Gili, 1995). Algunos autores han considerado este concepto como la base de los trastornos impulsivos (Haro, 2004).

En 1847, Billod, que consideraba la voluntad como una facultad diferente del intelecto y del afecto, describió la existencia de una balanza entre dichas facultades, de manera que si se exaltaba la voluntad, el intelecto o los afectos disminuían. Así en la *lypemanie*

(depresión), la voluntad está deprimida y en la manía excitada (Berrios & Gili, 1995; Haro, 2004).

En 1870, Dragonet ordenó muy bien el concepto de impulsión y definió las impulsiones como actos irresistibles e involuntarios que se imponen sobre la mente. Definió como *folie impulsive* la enfermedad derivada de éstas, en las que existía un fallo de la voluntad, incluyendo dentro fobias, tendencias homicidas y suicidas, comportamiento maniaco, preocupaciones hipocondriacas y crisis epilépticas (Haro, 2004).

En 1883, Ribbot incluía dentro de las patologías de la voluntad las debidas al exceso de impulsión, donde el poder de controlar o inhibir está alterado y hay un predominio de los instintos. En este grupo de trastornos describió la cleptomanía, la manía suicida y la piromanía (Berrios & Gili, 1995; Haro, 2004).

En 1896, Bourdin destacó por alejar las impulsiones de lo moral y religioso y por ser de los primeros en incorporar las impulsiones a las enfermedades mentales (Berrios & Gili, 1995).

A principios del siglo XX decreció considerablemente el interés por el estudio de la impulsividad, siendo Kraepelin y Jaspers de los pocos autores que incluyeron un apartado de ella en sus tratados.

En 1912, Kraepelin denomina *impulsive insanity* a los trastornos mentales caracterizados por el desarrollo de tendencias e impulsos patológicos (Kraepelin, 1990). Describe que generalmente cada individuo presenta impulsos dirigidos hacia cierta dirección y en eso se basó para clasificar los distintos trastornos del control de los impulsos que eran piromanía, cleptomanía, coleccionismo, impulso hacia el daño o el asesinato, tendencias sexuales alteradas como el sadismo, masoquismo o fetichismo y concluye haciendo mención a la posibilidad de incluir también el amor exagerado a los animales, la inclinación irresistible al juego o el aumento patológico del impulso sexual (Haro, 2004).

En 1913, Jaspers en su tratado Psicopatología General aborda la patología de la impulsividad desde la fenomenología: “el impulso, como instinto privado de su meta, encuentra primero un objeto, el instinto busca su objeto, la voluntad impone el objeto querido”. Así, Jaspers, sólo hablaba de voluntad cuando se experimentaba elección y decisión de acciones arbitrarias. Cuando faltaban estas vivencias y el instinto pasaba al movimiento sin trabas y sin acto de voluntad hablaba de acciones instintivas, que estaban bajo el control de la personalidad. Por último, cuando no existía dicho control y por lo tanto no eran contenidas ni contenibles las denominaba acciones impulsivas. La consideración de estas últimas como patológicas o no dependería del observador clínico (Jaspers, 1993).

En 1946, Schneider en su Psicopatología Clínica (Schneider, 1997) aborda el tema relacionando los impulsos con los sentimientos. Diferencia entre impulsos somáticos o corporales que describe como tendencias vitales generadas por las sensaciones corporales

(impulsos de nutrición, sexual, de dormir, de moverse, de reposar y otros) e impulsos psíquicos o del corazón que describe como tendencias orientadas a elevar el autovalor (tendencia al poder, a la notoriedad, a la influencia, al honor, a la riqueza, al éxito y también al cumplimiento del deber, a la humildad, a la pureza o a la santidad). La voluntad es la posibilidad de decidir entre dos o más de esas tendencias distintas. Para Schneider el sujeto impulsivo es una personalidad que en general sigue sus impulsos ya sea por un motivo directamente comprensible, secundariamente a diversas distimias o por un trastorno de impulsos primarios.

Posteriormente, Frosch y Wortis (1954) aportan tres significados diferentes al concepto de impulsividad:

- Impulsividad como síntoma, entendiéndola como una tendencia a provocar actos perjudiciales sin premeditación o planificación previa, provocando un deterioro del funcionamiento psicosocial.
- Impulsividad como un tipo específico de agresión. Se perciben los estímulos medioambientales como amenazantes y se responde con agresividad.
- Impulsividad como rasgo general de personalidad, semejante al llamado “carácter impulsivo” o “estilo de vida impulsivo”.

En 1952, en la primera edición del DSM-I, con el término reacciones psicopáticas, se evidencia ya cómo la impulsividad caracterial, para muchos autores, había comenzado a ubicarse en el subtipo antisocial de personalidad, muy relacionado conceptualmente con la agresividad por la relación de la impulsividad con diferentes conductas violentas, explosivas, criminales, etc. (Gómez, 2004).

Los trastornos del control de los impulsos, no son reconocidos como enfermedades mentales por las clasificaciones internacionales hasta 1980 en que la APA lo incluye en el DSM-III en la categoría de trastornos del control de los impulsos no clasificados en otra parte. Dicha categoría incluía el juego patológico, la piromanía, cleptomanía, el trastorno explosivo intermitente y el trastorno explosivo aislado (APA, 1980). En la edición revisada de dicho manual (DSM-III-R), se elimina de esta categoría el trastorno explosivo aislado y se añade la tricotilomanía (APA, 1987). Esta categoría de trastornos del control de los impulsos se ha mantenido estable en las sucesivas revisiones hasta la llegada del DSM-5 (APA, 2013). El nuevo estado de la clasificación actual lo comento en el apartado 1.2.2. La impulsividad como síntoma.

Por otro lado, en el otro gran sistema de clasificación internacional, la Clasificación Internacional de las Enfermedades de la Organización Mundial de la Salud, en su 9ª edición (OMS, 1975) no recogía los otros trastornos del control de los impulsos que sí aparecen en la 10ª edición (OMS, 1992). La denominación es de trastornos de los hábitos y del control de los impulsos, incluyendo ludopatía o juego patológico, piromanía, cleptomanía, tricotilomanía, otros trastornos del control de los hábitos y del control de los impulsos y trastornos de los hábitos y el control de los impulsos sin especificación.

1.2. CONCEPTO

La impulsividad es un concepto complejo, heterogéneo e impreciso que tiene que ver con la rapidez y lo no premeditado. La mayoría de sus definiciones, hacen hincapié en la tendencia hacia conductas precipitadas desadaptativas, la pérdida de capacidad para inhibir una respuesta o acto motor (“acción impulsiva”), la tendencia a evitar esperas y devaluar rápidamente las recompensas aplazadas (“decisión impulsiva”) y la falta de reflexión en la toma de decisiones (“reflexión impulsiva”), que a menudo son muy arriesgadas (Dalley, Everitt, & Robbins, 2011; Robbins, Curran, & de Wit, 2012).

En relación a la psicopatología se puede comprender el término desde dos perspectivas diferentes según se defina ésta como rasgo general de la personalidad o como un síntoma (Frosch & Wortis, 1954).

1.2.1. IMPULSIVIDAD COMO RASGO

La impulsividad como rasgo es un fenómeno constitucional relacionado con la externalización y con la tendencia a la conducta irreflexiva que, aunque predispone a ciertas enfermedades mentales, no supone por lo general un trastorno y puede resultar incluso adaptativa. Es decir, se trata de un rasgo básico de la personalidad que tiende a la autoprotección y adaptación de los individuos (Carrasco, 2015).

Sin embargo, el concepto de impulsividad dentro de las teorías de la personalidad difiere considerablemente según los modelos, debido a las dificultades para asociarla a un dominio específico de personalidad. A continuación, basándome en un artículo de Squillace y cols. menciono algunos de estos modelos (Squillace, 2011).

1.2.1.1. EYSENCK

Su teoría se basa en la descripción de las diferencias del temperamento individual a través de la combinación de tres dimensiones distintas de la personalidad (Brebner, 2000):

- Extraversión: relacionada con el grado de activación cortical. Los sujetos extrovertidos son aquellos que tienen una baja activación cortical y por ello necesitan experiencias más estimulantes que los introvertidos, con una alta activación cortical, para elevar sus bajos niveles de “*arousal*”.
- Neuroticismo: relacionado con los niveles de activación emocional que dependen del sistema nervioso autónomo, regulado por el sistema límbico y el hipotálamo. Las características de los individuos con alto nivel de neuroticismo son los síntomas ansioso-depresivos y una mayor emocionalidad.
- Psicoticismo o dureza emocional: los individuos con un alto rasgo de psicoticismo tenderán a comportarse de forma poco empática, agresiva, egocéntrica e impulsiva.

La impulsividad para Eysenck se compone entonces de cuatro factores (Eysenck & Eysenck, 1977):

- La impulsividad en sentido estricto: consiste en actuar de un modo rápido e irreflexivo. Se asocia positivamente con neuroticismo y psicoticismo.
- La toma de riesgos: búsqueda de actividades que pueden conllevar un castigo. Se asocia positivamente con extraversión y psicoticismo.
- La capacidad de improvisación sin planificar: es la capacidad de actuar sin planificar. Se asocia positivamente con psicoticismo y negativamente con neuroticismo.
- La vitalidad: es la energía o capacidad para actuar. Se asocia positivamente con extraversión y negativamente con neuroticismo.

Así, según Eysenck, se delimitan dos fenómenos diferentes dentro de la impulsividad integrando todo lo anterior:

- Búsqueda de aventuras: búsqueda consciente de sensaciones (Eysenck, 1999). Integra toma de riesgos y vitalidad, características de la extroversión (Squillace, 2011).
- Impulsividad: asunción de riesgos inconsciente (Eysenck, 1999). Integra impulsividad en sentido estricto e improvisación, características del psicoticismo (Squillace, 2011).

1.2.1.1. GRAY

Propone dos sistemas basados en la sensibilidad al castigo y recompensa para describir las diferencias observables en el comportamiento de los individuos (Gray & McNaughton, 2003; Gray, 1987).

- Sistema de Inhibición Conductual (SIC): corresponde a la sensibilidad individual para responder a señales condicionadas de castigo, inhibiendo la conducta. Su función corresponde a estructuras como septum, hipocampo e hipotálamo. La mayor sensibilidad a señales de castigo explicaría el comportamiento de personas introvertidas.
- Sistema de Activación Conductual (SAC): corresponde a la sensibilidad individual para responder a señales condicionadas de recompensa con una activación conductual. Su función corresponde a sistemas dopaminérgicos. La mayor sensibilidad a señales de recompensa explicaría el comportamiento de personas extrovertidas.

1.2.1.2. CLONINGER

Postula dos nuevas variables o rasgos, compatibles desde el punto de vista teórico con los sistemas SIC y SAC de Gray (Cloninger, Svrakic, & Przybeck, 1993; Cloninger, 1987).

- Evitación de daño: tendencia a responder con inhibición conductual ante señales de castigo o frustración.
- Búsqueda de novedad: activación de conductas de aproximación ante señales de recompensa o novedad. Dentro de este rasgo engloba dos facetas diferentes que muestran dos concepciones distintas de impulsividad, la exploración (activación de

patrones de aproximación ante señales de refuerzo o novedad) y la impulsividad (actuar rápido e irreflexivo).

1.2.1.3. ZUCKERMAN

En su modelo de los cinco factores alternativos, la impulsividad es una de las cinco dimensiones de la personalidad junto con neuroticismo, extraversión, actividad y hostilidad (Zuckerman, 1988). Para Zuckerman los constructos de búsqueda de sensaciones e impulsividad están muy vinculados existiendo cuatro formas diferentes de búsquedas de sensaciones, tres de ellas impulsivas (búsqueda de experiencias, desinhibición y susceptibilidad al aburrimiento) y una de ellas no impulsiva (búsqueda de emociones y aventuras), que se relaciona conceptualmente con la toma de riesgos de Eysenck y que hace referencia a la impulsividad vista como una estrategia que representa una ventaja adaptativa. Asimismo, identificó múltiples correlatos conductuales de estos constructos y describió tres sistemas conductuales subyacentes a ellos (Zuckerman, 2007):

- Sistema de aproximación: relacionado con una elevada reactividad dopaminérgica.
- Sistema de inhibición: relacionado con una débil actividad serotoninérgica.
- Sistema de activación: relacionado con una débil actividad noradrenérgica.

1.2.1.4. DICKMAN

Distingue dos tipos de impulsividad (Dickman, 2000):

- Impulsividad funcional: se caracteriza por un estilo de procesamiento rápido y efectivo donde los individuos se benefician. Se relaciona con el entusiasmo, la toma de riesgos, altos niveles de actividad y audacia. Se asociaría más con la Extroversión de Eysenck.
- Impulsividad disfuncional: se caracteriza por las conductas desordenadas e improductivas que no conducen a beneficio. Se asociaría más con el Psicoticismo de Eysenck.

Posteriormente identifica la impulsividad reflexiva, atencional y la desinhibición como aspectos de la impulsividad independientes que parecen no correlacionarse con las otras medidas de la misma (Evdenden, 1999).

1.2.1.5. BARRATT

Define la impulsividad como una predisposición a realizar acciones rápidas y no reflexivas a estímulos internos y/o externos a pesar de las consecuencias negativas que pudieran derivar de ello. Es decir, se entiende como una tendencia psicobiológica que predispone a un espectro de comportamientos más que a una acción en concreto (Moeller et al., 2001).

La revisión de la escala original reveló una estructura factorial de seis dimensiones principales (atención, impulsividad motora, autocontrol, complejidad cognitiva, perseverancia e inestabilidad cognitiva) y tres factores secundarios (Patton, Stanford, & Barratt, 1995):

- Factor I o Impulsividad Motora: combina las dimensiones de impulsividad motora y perseverancia, caracterizando una tendencia a actuar motivado por las emociones.
- Factor II o Impulsividad Atencional: combina las dimensiones atención e inestabilidad cognitiva, haciendo referencia a un bajo control sobre la interferencia de pensamientos y dificultades para la atención sostenida.
- Factor III o Impulsividad por Imprevisión: combina las dimensiones de autocontrol y complejidad cognitiva, caracterizando una tendencia al procesamiento de la información apresurado con toma de decisiones rápida y sin planificación.

1.2.1.6. CONCLUSIONES

En resumen, esta revisión (Squillace, 2011) realiza un recorrido por las diferentes teorías que han intentado conceptualizar el fenómeno de la impulsividad, poniendo en evidencia que bajo dicho término se engloban fenómenos muy distintos con rasgos relativamente independientes. Es decir, no encontramos el rasgo impulsividad como una dimensión básica, sino que una mezcla de dimensiones básicas pueden dar lugar a que un individuo sea más o menos impulsivo.

Sin embargo, a pesar de la heterogeneidad descrita, se podrían definir tres mecanismos subyacentes, permitiéndonos categorizar dicho fenómeno, para explicar los diferentes comportamientos impulsivos (Squillace, 2011):

- Conductas guiadas por una alta sensibilidad a la recompensa: búsqueda de aventuras, impulsividad funcional, hiperactividad del SAC, la exploración como faceta de la búsqueda de novedad, búsqueda de sensaciones o la impulsividad motora.
- Actuar rápido sin planificación debido a la baja conciencia de las consecuencias o por subestimación de las mismas: impulsividad en sentido estricto, impulsividad disfuncional, la impulsividad como faceta de la búsqueda de novedad, la búsqueda de experiencias, desinhibición y susceptibilidad al aburrimiento o la impulsividad por imprevisión.
- Comportamiento compulsivo en búsqueda de alivio ante la tensión o el estrés: impulsividad atencional.

Destacan, que incluso cuando hablamos de rasgos impulsivos nos estamos refiriendo a rasgos de impulsividad que no tienen mucho que ver unos con otros. Estos modelos de rasgo tienen muchos matices y nos apartan de la idea unitaria de lo que es un individuo impulsivo o de lo que es ser impulsivo.

1.2.2. IMPULSIVIDAD COMO SÍNTOMA

Podemos pensar que la impulsividad no es tanto un ser impulsivo, sino un estar impulsivo. La impulsividad en este caso es entendida como un estado. Observamos numerosas conductas impulsivas que se encuentran en toda la clasificación psiquiátrica. Se trataría entonces de comportamientos desadaptativos de naturaleza perjudicial en sí mismos, limitados temporalmente y ligados a estados mentales patológicos (Carrasco, 2015).

Además, debemos tener en cuenta que esos comportamientos o conductas impulsivas pueden ser muy diferentes (por ejemplo la agresión), lo que representa que la impulsividad tiene diversas formas de expresarse. Toda esa gama de modos de expresión vuelve a incidir en que no estamos ante un constructo unitario, sino multidimensional (Dalley, Everitt & Robbins, 2011).

Hay una serie de trastornos o síndromes en los que la alteración del control de los impulsos es el síntoma principal. Todos estos trastornos presentan una serie de características comunes (Ibáñez & Saiz Ruiz, 2000):

- Dificultad para resistir un impulso, deseo o tentación de llevar a cabo un acto que es dañino para sí mismo o para los demás.
- Puede existir o no una resistencia consciente a dichos impulsos.
- Antes de cometer el acto, el individuo experimenta una progresiva sensación de malestar en forma de tensión o activación interior.
- Durante la realización del acto, el individuo experimenta placer, gratificación o liberación, es decir, se trata de un acto egosintónico que coincide con los deseos del individuo.
- Después de realizar el acto pueden aparecer sentimientos de reproche, culpa, arrepentimiento o vergüenza.

Según la Asociación de Psiquiatría Americana (APA), los trastornos del control de impulsos se caracterizan por la dificultad para resistir un impulso, una motivación o una tentación de llevar a cabo un acto perjudicial para la persona o para los demás. Los trastornos psiquiátricos donde la impulsividad supone la característica principal son los que en el DSM-III-TR se clasificaban dentro de la categoría de trastornos del control de los impulsos no clasificados en otra parte y que comprendían el trastorno explosivo intermitente, la cleptomanía, la piromanía, el juego patológico y la tricotilomanía (APA, 1987). Sin embargo, en la última edición de los trastornos mentales (DSM-5), la clasificación ha cambiado y aparecen nuevos apartados para englobar estos trastornos (APA, 2013). Así el trastorno explosivo intermitente, la cleptomanía y la piromanía aparecerían bajo la categoría nombrada como trastornos disruptivos, del control de los impulsos y de la conducta, en el que se incluirían también el trastorno negativista desafiante, el trastorno de conducta y el trastorno de la personalidad antisocial. La tricotilomanía pasaría a formar parte de la categoría de trastorno obsesivo-compulsivo y trastornos relacionados junto con otros trastornos clásicamente relacionados con la

impulsividad como son el trastorno por acumulación y trastorno por excoriación. Y el juego patológico pasaría a formar parte de los trastornos relacionados con sustancias y trastornos adictivos.

Aunque clasificados por su importancia clínica en otros apartados, también forman parte de los trastornos del control de impulsos la bulimia nerviosa (Díaz Marsá et al., 1998), el trastorno de atracones (Correas Lauffer et al., 2003), los trastornos parafilicos (McElroy et al., 1994), el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (APA, 2000) que actualmente se describe dentro de la categoría de trastornos del neurodesarrollo y los trastornos de la personalidad del grupo B, principalmente el trastorno de personalidad límite y antisocial (Hollander & Rosen, 2000).

Asimismo, en el DSM-5 se describen también una serie de afecciones que necesitan más estudio para estar en las clasificaciones internacionales como son el trastorno de juego por internet, el trastorno de comportamiento suicida y la autolesión no suicida, señalando que las adicciones conductuales (Hollander & Rosen, 2000), así como el suicidio y las conductas autoagresivas (López-Ibor et al., 1990) se han relacionado con la impulsividad.

Es también importante reseñar que existen otra serie de enfermedades mentales que se relacionan comúnmente con una predisposición impulsiva, siendo frecuentes, además de los síntomas propios de cada una, los actos impulsivos. Ese es el caso de la manía aguda (Hollander & Evers, 2001) y según autores como Swann, del trastorno bipolar en fases de eutimia, en los que parece haber un mayor índice de impulsividad que en controles (Swann et al., 2001). En la depresión monopolar también se observan conductas impulsivas, fundamentalmente actos autoagresivos (Corruble, Damy, & Guelfi, 1999). En la esquizofrenia hay una elevada predisposición impulsiva como demuestra el alto riesgo suicida y la prevalencia del abuso de drogas de estos pacientes (López-Gómez, 2004). Por último en los trastornos mentales orgánicos existe también una elevada prevalencia de conductas impulsivas, tal como ocurre en el síndrome confusional, epilepsia, tumores cerebrales, demencias, intoxicaciones, traumatismos craneoencefálicos, patología cerebro-vascular, lesiones frontales, etc. (López-Gómez, 2004).

1.3. IMPULSIVIDAD Y COMPULSIVIDAD

La impulsividad a lo largo de la historia ha sido un concepto muy relacionado con la compulsividad. Kraepelin realizó una comparativa de la *impulsive insanity* con otras enfermedades que presentaban características externas comunes, como es la *compulsive insanity*. Esta última se diferenciaba porque los afectados sentían aversión por la conducta realizada, mientras que en la *impulsive insanity* sentían placer y completa gratificación cuando la implementaban (Haro, 2004).

Existen numerosos trabajos (Berlin & Hollander, 2014; Robbins et al., 2012) que tratan de relacionar nosológicamente compulsividad e impulsividad. Así, se puede observar

cómo ambos constructos parecen estar implicados de manera conjunta, atravesando los límites entre diagnósticos, en muchos trastornos psiquiátricos. De hecho, estos trastornos aparecen en comorbilidad en muchos individuos o en sus familiares, lo que sugiere la posibilidad de que tengan mecanismos psicopatológicos comunes (Bienvenu et al., 2012; Fineberg et al., 2014). Sin embargo, ambos tienen diferencias importantes (Robbins et al., 2012):

- En la impulsividad el acto suele ser egosintónico a pesar de las consecuencias negativas que pueda tener. El objetivo sería la búsqueda de placer o el bienestar que provoca la conducta, sin elaboración cognitiva, es un acto rápido, no premeditado, sin reparar en las posibles consecuencias.
- En la compulsividad, sin embargo, el acto por lo general suele ser egodistónico y su realización suele ser secundaria a obsesiones, existiendo una elaboración cognitiva previa. El objetivo del acto sería la reducción de ansiedad o malestar, relacionándose con el displacer.

Estos constructos se han entendido desde diferentes perspectivas en un espectro obsesivo-compulsivo (Berlin & Hollander, 2014). Históricamente, la compulsividad e impulsividad se conceptualizaron a lo largo de un *continuum* como dos constructos opuestos dentro de una única dimensión en un modelo dimensional. En un extremo se situarían los trastornos más caracterizados por la compulsividad, asociada a la evitación de riesgo, y en el otro extremo los trastornos más caracterizados por la impulsividad, asociada a la búsqueda de riesgo (Hollander & Wong, 1995).

Este planteamiento de que los trastornos del control de impulsos se incluyan en el espectro obsesivo-compulsivo, se basa en datos disponibles sobre las características clínicas de estos trastornos, la comorbilidad, los patrones de transmisión familiar, los circuitos cerebrales y las respuestas a los tratamientos farmacológicos y psicosociales (Berlin & Hollander, 2014).

Sin embargo, la investigación actual sugiere que más que polos opuestos, compulsividad e impulsividad podrían entenderse como dimensiones situadas a lo largo de dos ejes de coordenadas ortogonales X e Y (figura 1.3.) (Fineberg et al., 2014). Los diferentes trastornos de este espectro se representarían en un cuadrante determinado en base a su fenotipo impulsivo y compulsivo. Es decir, compulsividad e impulsividad contribuirían en grado variable al desarrollo de estos trastornos. Con este modelo se enfatiza en la coexistencia de síntomas transversales de ambos constructos en trastornos que clásicamente se entienden como compulsivos o impulsivos (Berlin & Hollander, 2014).

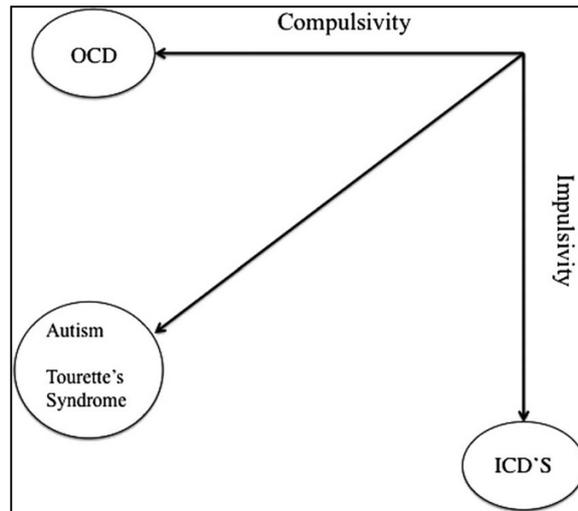


Figura 1.3. Modelo ortogonal del espectro obsesivo-compulsivo (Berlin & Hollander, 2014). OCD: Trastorno obsesivo compulsivo, ICD'S: Trastornos del control de los impulsos.

Destacar también que la relación existente entre estos constructos es compleja y los estudios clínicos y biológicos muestran resultados contradictorios. La impulsividad según diversos autores puede conferir vulnerabilidad para una serie de comportamientos compulsivos (Lejoyeux & Weinstein, 2010). Se sabe que compulsividad e impulsividad están mediadas por circuitos cortico estriatales relacionados, pero diferentes y separados anatómicamente. Se ha hipotetizado que ambos constructos son el resultado del fracaso de mecanismos inhibitorios de control que resultarían en una incapacidad para inhibir o retrasar la repetición de la conducta. No obstante, en la compulsividad estaría afectada predominantemente la terminación de la acción, mientras que en la impulsividad lo estaría su inicio (Dalley et al., 2011; Robbins, Gillan, et al., 2012).

1.4. TIPOS DE IMPULSIVIDAD

A pesar de que, como he señalado previamente, la evidencia de los estudios psicológicos de la personalidad humana sugiere que la impulsividad puede estar formada por varios factores independientes, esto no ha tenido un gran impacto en los estudios biológicos de la impulsividad (Evenden, 1999).

En la revisión realizada por Evenden sobre este tema (1999), se hace un resumen de las diferentes variedades de impulsividad, basándose en estudios previos y en una serie de estudios psicofarmacológicos en ratas que su grupo realizó. Los resultados sugieren que diversos mecanismos neuroquímicos pueden influir en la impulsividad y que el comportamiento impulsivo no tiene una única base neurobiológica. Sin embargo, no existe en la actualidad un consenso sobre dónde situar los límites entre las diversas formas de impulsividad, ni cuáles son (Jentsch et al., 2014).

Dos de las principales dimensiones de la impulsividad propuestas por diferentes autores tras la revisión de múltiples estudios que tenían el objetivo concreto de diseccionar la impulsividad en diferentes dominios, son: el comportamiento impulsivo que parece reflejar la capacidad comprometida para inhibir conductas inapropiadas ("acción impulsiva") y una tendencia a tomar decisiones que conduzcan a resultados inmediatos subóptimos o indebidamente arriesgados ("elección impulsiva") (Dalley et al., 2011; Jentsch et al., 2014; Reynolds, Penfold, & Patak, 2008).

Detrás de la "acción impulsiva" estaría el control de respuesta inhibitorio, que es un mecanismo cognitivo que permite la supresión de respuestas motoras. Los fallos de este control pueden derivar en acciones precipitadas sin tener en consideración las posibles consecuencias de los actos (Jentsch et al., 2014; Winstanley, 2011). Principalmente hay dos tipos de tareas o tests para evaluar esta capacidad:

- Tests de inhibición de acción: *Stop Signal Reaction Time Task* (SSRT) o *Go/No-Go Task* o el *Reversal Learning*. Estas tareas evalúan los fallos en la supresión de una acción (Eagle, Bari, & Robbins, 2008; Izquierdo & Jentsch, 2012).
- Test de espera: *5 Choice Serial Reaction Time Test* (5CSRTT) o *Differential Reinforcement of Low Rates of Responding* (DRL). Estas tareas evalúan la capacidad de retener una conducta mientras se espera a la oportunidad de obtener una recompensa (O'Donnell, Marek, & Seiden, 2005; Robbins, 2002).

En la "elección impulsiva" intervienen los procesos de toma de decisiones. Así, el comportamiento de búsqueda de recompensa está bajo el control de sistemas cerebrales que estiman el valor de los resultados que se buscan (Jentsch et al., 2014; Winstanley, 2011).

- Se sabe que el valor de las recompensas disminuye (se "descuenta") en función de la demora hasta su entrega, pero la tasa de descuento de este valor en función del retraso o demora, varía según los individuos y especies. La toma de decisiones relacionada con la demora se conciben como una forma independiente de la toma de decisiones impulsivas y se mide mediante diversos delay discounting tasks. Estas tareas, por lo general implican la elección entre una pequeña recompensa entregada de inmediato y una recompensa mayor entregada de forma demorada (Bickel et al., 2012; Monterosso & Ainslie, 1999).
- La toma de decisiones en relación con el riesgo se considera otra dimensión de la impulsividad conceptualmente distinta que tiene que ver con la evaluación de riesgos, la preferencia y la aversión. Los riesgos asociados a determinadas opciones, también forman parte de los procesos de toma de decisiones. Para evaluar la sensibilidad conductual al riesgo se utilizan tareas que examinan la tendencia a elegir opciones de alto valor de recompensa que se acompañan de un elevado riesgo de pérdida o de castigo, en comparación con opciones de bajo valor de recompensa que sin embargo son más seguras. Son pruebas como el Iowa Gambling Task o el Probabilistic Discounting Task (Bechara et al., 2005; De Visser et al., 2011; Floresco et al., 2008).

Con todo esto se quiere incidir en que es fundamental tener en cuenta que existen muchas y diferentes maneras de medir la impulsividad y los comportamientos impulsivos, teniendo en cuenta el concepto de impulsividad según el dominio o constructo y los diferentes procedimientos para evaluarlos (Jentsch et al., 2014).

La medición de la impulsividad en estudios en animales de experimentación, se basa en la realización de tareas conductuales como las descritas con anterioridad, que a menudo son equivalentes en los seres humanos. En humanos, además de esas tareas, es más común la utilización de cuestionarios de autoinforme como la escala de impulsividad de Barratt (BIS-11). Sin embargo, existe un problema a la hora de correlacionar los resultados de los cuestionarios de autoinforme y las medidas conductuales basadas en tareas específicas, con un mismo constructo cognitivo subyacente (Dalley & Roiser, 2012; Meda, 2009). De hecho, muchos estudios encuentran mínimas o débiles correlaciones entre éstos (Jentsch et al., 2014; Lane et al., 2003), aunque los datos sugieren que las tareas específicas evalúan, al menos parcialmente, las mismas formas de impulsividad que las escalas auto-administradas de personalidad (Jentsch et al., 2014).

A menudo se distingue entre fenotipos, que son las características observables de la enfermedad, y endofenotipos, que corresponden a las alteraciones en las funciones bioquímicas, neurofisiológicas, neuroanatómicas o cognitivas, que están determinadas por factores genéticos y ambientales y que en conjunto muestran los procesos fisiopatológicos subyacentes a un trastorno, y son la expresión de la vulnerabilidad, indicando su presencia, un riesgo aumentado de manifestar la enfermedad (Cannon, Gasperoni, Van Erp, & Rosso, 2001). En relación con esto, se ha sugerido, que las diversas formas de impulsividad pueden ser endofenotipos o fenotipos intermedios de algunos trastornos. En un artículo de Robbins y cols. (2012), argumentan a favor de un enfoque biológico de la psiquiatría basada en endofenotipos neurocognitivos, por lo que cambios en la conducta o los procesos cognitivos estarían relacionados con discretos déficits en sistemas neuronales determinados. En general, las características neurocognitivas se han considerado indicadores endofenotípicos, mientras que las características de personalidad se han considerado indicadores fenotípicos (Goudriaan, Oosterlaan, De Beurs, & Van Den Brink, 2008).

1.5. NEUROBIOLOGÍA DE LA IMPULSIVIDAD

Actualmente, podemos afirmar que los mecanismos biológicos subyacentes implicados en los diferentes dominios de la impulsividad no son idénticos, sin embargo, un conjunto básico de los circuitos frontoestriatales está implicado de forma repetida en diversos tipos de impulsividad y toma de decisiones (Jentsch, 2014).

En general los avances del conocimiento de la impulsividad provienen de estudios de su evaluación y medida, tanto en animales de experimentación como en humanos (Robbins et al., 2012). Durante muchos años, el trabajo en este campo ha establecido que la

impulsividad, en sus múltiples formas, está relacionada con la modulación de la neurotransmisión monoaminérgica. Sin embargo, la investigación actual se ha ido desplazando cada vez más hacia nuevos objetivos, que ofrecen otros mecanismos explicativos, incluyendo la disfunción del sistema glutamatérgico, gabaérgico, colinérgico y sistema endógeno opioide y endocannabinoide (Moreira, Jupp, Belin, & Dalley, 2015).

1.5.1. GENÉTICA

Se ha demostrado que la desregulación de la actividad de los neurotransmisores monoaminérgicos está involucrada en la impulsividad en estudios neurofarmacológicos, de knockout de genes y de asociación genética (Bevilacqua & Goldman, 2013).

En los tres estudios realizados en gemelos, se observa hasta un 45% de heredabilidad de la autopercepción de impulsividad en adultos (Hur & Bouchard, 1997; Pedersen et al., 1988; Seroczynski, Bergeman, & Coccaro, 1999).

Hasta a fecha, no se ha realizado ningún estudio de asociación del genoma completo (GWAS) en impulsividad. Genes candidatos, a base de probar con los “sospechosos habituales” (relacionados con los receptores y transportadores de serotonina y dopamina), han sido analizados (Fineberg et al., 2014).

La serotonina es posiblemente la molécula que ha sido más consistentemente asociada con impulsividad, en particular en lo referente a la agresión impulsiva y el suicidio. El gen de la triptófano hidroxilasa 2 (TPH2) codifica para la enzima que cataliza la etapa limitante de la biosíntesis de la serotonina cerebral, y un haplotipo de la TPH2 predice una disminución de los niveles del metabolito de la serotonina ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) en el líquido cefalorraquídeo de las personas que cometen un intento de suicidio (Zhou et al., 2005). También diferencias individuales en genes del receptor de serotonina 5HTR1A y mutaciones o *knockouts* en otros muchos de ellos, se han asociado con diferentes comportamientos impulsivos (Benko et al., 2010; Crabbe et al., 1996; Parsey et al., 2002; Soyka et al., 2004).

El alelo A1 del gen del receptor D2 de la dopamina (DRD2) ha sido asociado con diferentes aspectos del comportamientos impulsivos (Eisenberg et al., 2007; Rodríguez-Jiménez et al., 2006; White et al., 2008). Curiosamente, algunos genes de dopamina se asociaron con la impulsividad y uno o más trastornos adictivos, incluyendo el receptor D4 de la dopamina (DRD4), el transportador activo de la dopamina (DAT), la monoamino oxidasa-A (MAO-A) y la catecol-O-metiltransferasa (COMT) (Gorwood et al., 2012).

En un amplio estudio realizado en adolescentes, la variación alélica en rs36024, un polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) implicado en la codificación del transportador de norepinefrina (NET), se asoció significativamente con el grado de activación en la red inhibitoria frontal derecha, durante una respuesta inhibitoria exitosa (Whelan et al., 2012).

Por último, señalar que en dos estudios diferentes se identificaron dos genes que pueden tener una fuerte relación con la impulsividad, son los de la MAO-A y el gen del receptor de serotonina 5-HT_{2B} (Bevilacqua et al., 2010; Brunner et al., 1993). Los polimorfismos genéticos detectados en estos dos estudios se refieren a las mutaciones raras y graves (codones de terminación), que implican a la dopamina y/o serotonina y se revelaron en muy pequeñas muestras de pacientes con alta impulsividad asociada a delitos penales (Fineberg et al., 2014).

Otras variaciones genéticas en la neurotransmisión glutamatérgica y opioide también han mostrado una predisposición para el desarrollo de trastornos del control de impulsos o rasgos asociados (Cilia & van Eimeren, 2011). Así, Ness y cols. (2011) encontraron en un análisis en individuos sanos dos SNPs en el exón 13 (rs1806191 y rs1806201) en el gen del receptor de glutamato GRIN2B, que se asociaron con una tendencia de la toma de decisiones de elevado riesgo.

1.5.2. NEUROQUÍMICA

La investigación de las bases neuroquímicas de la impulsividad en humanos es en gran medida consistente con los estudios en animales, arrojando resultados que relacionan los diferentes sistemas de monoaminas (principalmente serotonina y dopamina) con la modulación diferencial de varios posibles subtipos de impulsividad (Dalley & Roiser, 2012).

1.5.1.1. SEROTONINA

La serotonina o 5-hidroxitriptamina (5HT) es un neurotransmisor ampliamente distribuido por el cerebro que está involucrado en la acción inhibitoria de la conducta (Stein, Hutt, Spitz, & Hollander, 1993).

Los estudios que relacionan la neurotransmisión serotoninérgica con la impulsividad son bastante consistentes, procurando la mayoría de ellos relación entre los bajos niveles de serotonina y la impulsividad. Sin embargo, como ocurre con la dopamina, no todas las medidas de impulsividad se ven afectadas de la misma manera (Dalley & Roiser, 2012).

La mayor parte de los datos clínicos que relacionan la serotonina con la impulsividad provienen de investigaciones en suicidio. En ellos se objetivan niveles disminuidos en plasma y líquido cefalorraquídeo (LCR) de ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA), principal metabolito de la serotonina (Asberg, 1986), así como bajos niveles de serotonina cerebral y de su transportador (Mann, Brent, & Arango, 2001). En estudios con tomografía por emisión de positrones (PET), niveles bajos de serotonina se han relacionado con intentos de suicidio más impulsivos (Lindström et al., 2004; Ryding et al., 2006).

Investigaciones en individuos con trastorno antisocial de la personalidad han reportado resultados similares, con asociación entre conductas agresivas y bajos niveles de 5-HIAA en LCR (Linnoila et al., 1983).

También hay numerosos estudios que avalan una acción de los fármacos inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS) en la reducción de medidas clínicas de impulsividad (Butler et al., 2010; Silva et al., 2010).

Una de las técnicas más ampliamente utilizadas para investigar el papel de la serotonina en la impulsividad es la depleción aguda de triptófano, precursor de la serotonina. Numerosos estudios han objetivado aumento de conductas impulsivas con la depleción de triptófano (Booij et al., 2006; Dougherty et al., 2007; Walderhaug et al., 2007). Sin embargo, a través de esta técnica o mediante lesiones específicas en cerebros de ratas, parecen tener escasa afectación en tareas de control de respuesta inhibitoria.

Por otro lado, el antagonismo selectivo del receptor 5-HT_{2C} aumenta las respuestas prematuras en la tarea 5-CSRTT, mientras que el antagonismo del receptor 5-HT_{2A} reduce la impulsividad en esa misma prueba (Fletcher, 2007; Winstanley, 2004).

Asimismo, en relación con la hipótesis inflamatoria, en una revisión reciente se sugiere que la activación de la microglia y las citoquinas inflamatorias, aumentarían el metabolismo del triptófano induciendo una menor disponibilidad de la neurotransmisión serotoninérgica, confiriendo esto una mayor vulnerabilidad suicida (Courtet et al., 2015). También se ha objetivado como niveles plasmáticos elevados de IL-6 se asocian a rasgos de personalidad impulsivos, búsqueda de sensaciones y agresividad (Coccaro, Lee, & Coussons-Read, 2014; Isung et al., 2014; Sutin et al., 2010).

1.5.1.2. DOPAMINA

La dopamina parece jugar un papel clave en la génesis de diferentes trastornos del control de los impulsos por su relación con el sistema de recompensa y el refuerzo mediado por opioides endógenos, cuya vía final sería el sistema mesocorticolímbico, en el cual la dopamina es el principal neurotransmisor (Hollander & Evers, 2001). Concretamente, esta hipótesis se ha desarrollado para explicar las bases biológicas comunes entre las adicciones a sustancias y las comportamentales (Goodman, 2008).

No obstante, las relaciones entre la transmisión dopaminérgica y el comportamiento impulsivo son complejas y las investigaciones al respecto, han reportado resultados contradictorios (Dalley & Roiser, 2012).

Una de las mayores evidencias de la participación de la dopamina en la conducta impulsiva proviene del cambio de comportamiento observado en una pequeña proporción (aproximadamente 10%) de los pacientes con Enfermedad de Parkinson en los que se administran precursores de dopamina o agonistas dopaminérgicos de los receptores D₂ y D₃ (Cornelius et al., 2010), con un aumento de riesgo de 2 a 3,5 veces de presentar un

trastorno del control de impulsos con el tratamiento con agonistas dopaminérgicos (Weintraub et al., 2010). En ellos parecen estar afectadas las tareas que implican procesos de toma de decisiones (Housden et al., 2010), no habiéndose objetivado afectación de tareas del control de respuesta inhibitorio (Obeso, Wilkinson, & Jahanshahi, 2011).

La afectación de la transmisión dopaminérgica en algunos aspectos clínicos de la impulsividad también queda respaldada por estudios en TDAH, aunque las conclusiones difieren de lo expuesto con anterioridad. En este caso, los fármacos estimulantes como el metilfenidato, inducen una elevación de la transmisión dopaminérgica. Es decir, en estos individuos parece que la impulsividad podría relacionarse con una disminución de la transmisión dopaminérgica pretratamiento (Dalley & Roiser, 2012). Un estudio de Volkow y cols. (2008) mostró que una baja disponibilidad estriatal del receptor de dopamina D2 se correlaciona con el metabolismo en las regiones prefrontales implicadas en el control inhibitorio, y este grupo planteó la hipótesis de que la asociación entre los receptores D2 y la impulsividad está mediada en parte, por la modulación de la dopamina en regiones prefrontales.

Por todo ello, sigue sin quedar claro si hay un estado basal hipodopaminérgico en relación a la hipótesis de un sistema de recompensa deficitario o si un estado hiperdopaminérgico sugerido por la hipótesis de la hipersensibilización (Robinson & Berridge, 2008).

Estos resultados contradictorios podrían explicarse en parte por la falta de especificidad del sistema dopaminérgico con gran interrelación con otros neurotransmisores, como la serotonina, que podrían liberarse de forma concomitante (Oades, 2002). Asimismo, otra posibilidad sería que estuviéramos ante un modelo en “U invertida”, en el cual una cantidad de dopamina óptima sería necesaria para un correcto procesamiento cognitivo (Cools & D’Esposito, 2011). Y por último, se podría considerar también que las diferentes medidas de impulsividad fueran sensibles de manera diferente a la manipulación dopaminérgica (Dalley & Roiser, 2012).

1.5.1.3. NORADRENALINA

La hipótesis noradrenérgica se basa en la posibilidad de que exista un grado de activación anómalo que conllevaría conductas impulsivas. Se sabe que el sistema noradrenérgico se ha relacionado con el *arousal*. El término *arousal* definido por Duffy (1951) se refiere al grado de alerta o activación del organismo y engloba tanto el nivel cortical como el sistema nervioso autónomo y neuroendocrino. Zuckerman (1988) describió cómo cada individuo tiene unos niveles óptimos de estimulación y *arousal* para la actividad cognitiva y motora y para mantener una tonalidad afectiva positiva. Cuando un sujeto se encuentra por debajo o por encima de ese nivel óptimo, se produce un malestar subjetivo inespecífico que provoca en el individuo una tendencia a buscar situaciones y/o sustancias que restablezcan el equilibrio y alivien dicho malestar. Así, los sujetos con bajo *arousal*, tienden a buscar estímulos excesivos y esta característica individual es la que Zuckerman

denominó como rasgo de personalidad “búsqueda de sensaciones”. Eysenck hizo una descripción similar del *arousal*, relacionándolo con la dimensión de extraversión de su modelo de personalidad (Brebner, 2000).

Una forma de estudiar la transmisión noradrenérgica es mediante la determinación de uno de sus metabolitos en LCR, el 3-metoxi-4-hidroxifenilglicol (MHFG). Brown encontró correlación entre MHFG y una historia de conducta agresiva y suicida en pacientes con trastorno de personalidad (Brown et al., 1979). Sin embargo, estos datos no fueron replicados en un estudio posterior (Brown et al., 1982). Por otro lado, Coccaro y cols. (2003) encontraron correlación inversa entre los niveles de MHFG en plasma, e historia de agresión en pacientes con trastorno de personalidad.

Además, del posible papel de la noradrenalina en la excitación o *arousal*, ésta puede estar relacionada con otros aspectos de la impulsividad. Así, la noradrenalina influye en la función de la corteza prefrontal y en redes implicadas en las funciones ejecutivas (memoria de trabajo, planificación, flexibilidad, monitorización e inhibición de conductas). Medicamentos como la atomoxetina que es un inhibidor del transportador de noradrenalina y la clonidina o guanfacina que son agonistas de los receptores postsinápticos de noradrenalina α -2 adrenérgicos, han demostrado ser eficaces en el tratamiento del TDAH y otros trastornos psiquiátricos (Arnsten & Li, 2005). Se ha observado también que tareas que evalúan los fallos en la supresión de una acción, en los que están implicados procesos de control de respuesta inhibitorio, están moduladas por manipulaciones del sistema noradrenérgico (Chamberlain & Sahakian, 2007).

1.5.1.4. GLUTAMATO

El glutamato es un neurotransmisor excitatorio que podría participar en la regulación de la agresión, ya que se ha comprobado que el antagonismo de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) que son receptores ionotrópicos de glutamato, disminuye la respuesta agresiva en animales (Ossowska, Klenk-Majewska, & Szymczyk, 1997).

Floresco y cols. (2008) también demostraron la importancia de los receptores NMDA, en la toma de decisiones, a través de su bloqueo con ketamina, en ratas. La ketamina tiene un efecto sobre los receptores 5HT2 de serotonina y receptores D2 de dopamina, que se sabe pueden interferir en la toma de decisiones. Sin embargo, en relación a la respuesta impulsiva, el efecto sobre dichos receptores es contrario al observado en animales, por lo que se concluyó que el cambio de comportamiento se debió únicamente al impacto de la ketamina sobre el receptor NMDA.

Además, el glutamato se ha relacionado con los procesos de motivación y adicción a drogas. En este sentido, se ha postulado que mientras la dopamina es crítica para la recompensa aguda y la iniciación de la adicción, posteriormente ocurren una serie de adaptaciones celulares que establecen el carácter compulsivo de la búsqueda de droga, donde estaría implicado el glutamato (Kalivas et al., 2003).

Una reciente revisión sugiere un potencial papel de la N-acetilcisteína (NAC) como tratamiento de las adicciones. Estos resultados concuerdan con la hipótesis de las vías glutamatérgicas en la patofisiología de la adicción (Asevedo et al., 2014). La NAC es un precursor de cisteína y glutatión con acciones antioxidantes, antiinflamatorias y detoxificantes. Por tanto, se plantea que su efecto se deba en parte a la normalización extracelular de las concentraciones de glutamato en el núcleo accumbens a través del intercambio de cisteína extracelular por glutamato intracelular (Asevedo et al., 2014).

1.5.1.5. GABA

El ácido γ -aminobutírico (GABA) es el principal neurotransmisor inhibitorio cerebral, participando en los microcircuitos de interneuronas y la señalización a largo plazo, en los circuitos corticoestriatales (Schuemann et al., 2013).

La reciente revisión de Hayes y cols. (2014) sugiere un papel del GABA en la impulsividad, habiéndose encontrado niveles disminuidos de GABA en la corteza prefrontal dorsolateral en individuos impulsivos (Boy et al., 2011), pero los mecanismos exactos involucrados siguen siendo poco conocidos (Hayes et al., 2014). Se señala un papel fundamental de éste, tanto en la sincronización de la actividad neuronal (Calhoun & O'Donnell, 2013), como en la integración de los impulsos aferentes en las sinapsis dopaminérgicas y glutamatérgicas del cuerpo estriado (Kalivas & Volkow, 2005). Nuevos hallazgos sugieren también, que el control inhibitorio deteriorado y la impulsividad, pueden deberse al menos en parte, al funcionamiento anormal de las neuronas GABAérgicas en el cuerpo estriado (Burguière, Monteiro, Feng, & Graybiel, 2013).

1.5.1.6. ENDOCANNABINOIDE

Los endocannabinoides son sustancias derivadas de lípidos que se encuentran principalmente en los ganglios basales y desempeñan un papel importante en la regulación de la función sináptica y la plasticidad en el cuerpo estriado principalmente a través de acciones sobre los receptores cannabinoides de tipo 1 (CB1) (Lovinger & Mathur, 2012).

En una revisión reciente se concluye que intervenciones farmacológicas selectivas sobre el sistema endocannabinoide pueden regular la expresión de impulsividad (Moreira et al., 2015).

La administración de delta-9-tetrahidrocannabinol (Δ 9-THC), principal constituyente psicoactivo del cannabis, en voluntarios sanos, provoca repuestas impulsivas en tareas que evalúan la acción impulsiva (McDonald, Schleifer, Richards, & de Wit, 2003). Estos resultados son consistentes con los efectos disruptivos de la marihuana observados en otros estudios (Metrik et al., 2012).

Por otro lado, la investigación complementaria en roedores confirma un papel del sistema endocannabinoide en subtipos específicos de la impulsividad. Así, la administración aguda de Δ^9 -THC disminuye la impulsividad en tareas que evalúan la elección impulsiva como el *delay discounting task*. Este efecto fue bloqueado por el antagonista del receptor CB1/agonista inverso de los receptores CB1, rimonabant (Wiskerke, Stoop, Schetters, Schoffelmeer, & Pattij, 2011).

Los antagonistas del receptor CB1 parecen reducir la impulsividad en función del estado impulsivo previo, es decir, se observa en particular cuando los comportamientos impulsivos son elevados o provocados por sustancias estimulantes. Curiosamente, el mismo perfil de efectos se puede lograr utilizando los agonistas selectivos del receptor CB2 (por ejemplo, JWH133) en ratones de una cepa (DBA/2) que de forma particular, expresa comportamientos caracterizados por elevada impulsividad (Navarrete, Pérez-Ortiz, & Manzanares, 2012).

Por otro lado, en una reciente revisión de la literatura que evalúa el papel del sistema endocannabinoide en la adicción, sugiere que la alteración en la señalización en dicho sistema durante el proceso de adicción a drogas, conduce a la activación microglial y a la neuroinflamación. Sin embargo, sigue siendo incierto si estos cambios están asociados causalmente o coincidentemente con la adicción, siendo necesario ampliar el estudio en este campo (Rodrigues et al., 2014).

No obstante, dada la escasez de estudios en este campo es complicado llegar a conclusiones firmes (Moreira et al., 2015).

1.5.1.7. OPIOIDE

El sistema opioide endógeno y los receptores μ -opioides son conocidos por relacionar circunstancias ambientales, tanto positivas (por ejemplo, factores emociones relevantes) como negativas (por ejemplo, factores de estrés), con las respuestas de comportamiento pertinentes, regulando la motivación de la conducta (Love, Stohler, & Zubieta, 2009).

Un estudio de Love y cols. (2009) demuestra que la impulsividad se puede predecir por medidas basales de la disponibilidad del receptor μ -opioide y la capacidad de activar este sistema neurotransmisor en las regiones límbicas y paralímbicas en respuesta al estrés. La función de los receptores μ -opioides también predice impulsividad en ratones (Olmstead, Ouagazzal, & Kieffer, 2009).

El sistema de neurotransmisión endógena opioide y la desregulación de la actividad de la corteza prefrontal (PFC), han sido implicados en los déficits de control inhibitorio (Selleck et al., 2015). De hecho, antagonistas de los opioides como la naltrexona, pueden representar tratamientos eficaces para los trastornos psiquiátricos con características impulsivas (Sanchez-Roige, Ripley, & Stephens, 2015).

1.5.1.8. COLINÉRGICO

Parece que los sistemas colinérgicos nicotínicos y muscarínicos participan en la toma de decisiones, y en parte, sus contribuciones dependen de las diferencias individuales (Hosking, Lam, & Winstanley, 2014).

En tareas que evalúan la elección impulsiva, la administración de nicotina de forma aguda aumentó significativamente la tendencia a elegir recompensas de elevado riesgo. En cambio, los antagonistas muscarínicos escopolamina y atropina, aumentaron significativamente la elección de pequeñas recompensas inmediatas. Estos datos sugieren que los receptores colinérgicos desempeñan múltiples roles en contextos de toma de decisiones (Mendez, Gilbert, Bizon, & Setlow, 2012).

También se ha reportado que la nicotina aumenta las medidas de impulsividad motora en animales (Hosking et al., 2014).

1.5.3. NEUROIMAGEN

Las técnicas de neuroimagen estructural y funcional han asociado la impulsividad con circuitos cerebrales específicos que abarcan mecanismos corticales, implicados en la inhibición de respuesta, y subcorticales, en particular de los ganglios basales (Grant & Kim, 2014). Así, las diferentes formas de impulsividad parecen relacionarse con la disfunción de circuitos frontoestriatales (Dalley et al., 2011).

La elección impulsiva, se ha visto afectada por lesiones en la parte central del núcleo accumbens (Basar et al., 2010). Respecto a la corteza orbitofrontal (COF), existe evidencia de participación de ésta en la elección impulsiva, mostrada por un aumento de liberación de dopamina en esta región durante la fase de elección en las tareas de *delay discounting* (Winstanley, 2006). Sin embargo, existen resultados contradictorios respecto a su implicación, ya que se ha visto que la elección de recompensas inmediatas, se asocia con aumento de la señal de actividad en el estriado ventral, corteza prefrontal medial y corteza orbitofrontal medial. Por el contrario, elección de recompensas más tardías se asocia a un aumento de actividad en las zonas laterales de la corteza prefrontal y orbitofrontal (McClure et al., 2007). Esto sugiere la existencia de algún tipo de balance entre estos sistemas que ha sido sustentado por estudios en roedores (Mar et al., 2011).

Se ha sugerido que el giro frontal inferior derecho (GFID) puede tener un papel importante en los procesos de control de respuesta inhibitorio de arriba hacia abajo, ya que el mal funcionamiento de esta zona se asocia con conductas impulsivas (Aron et al., 2003; Dodds, Morein-Zamir, & Robbins, 2011). Así, los estudios de imagen funcional en los que se realizan tareas que implican dichos procesos, se observa la participación de un circuito que incluye el GFID, el cortex cingulado anterior, la corteza motora y los ganglios basales, junto con una proyección cortical directa al núcleo subtalámico (Aron et al., 2007).

Por lo tanto, circuitos neuronales distintos pero interrelacionados pueden subyacer en las diferentes formas de impulsividad. Uno de estos circuitos podría ser un bucle estriatal ventromedial en el que participe la corteza prefrontal, la corteza cingulada subgenual, y el núcleo accumbens y cuerpo estriado ventral. Este circuito está involucrado en el descuento de la recompensa. Un circuito separado puede ser la base de los déficits del control motor inhibitorio, e incluiría la corteza prefrontal ventrolateral, la corteza cingulada anterior, la corteza motora presuplementaria y su vínculo con el núcleo caudado y el putamen (Grant & Kim, 2014; Jentsch et al., 2014).

CAPÍTULO 2. JUEGO PATOLÓGICO

2.1. INTRODUCCIÓN

Los juegos de azar, son juegos en los cuales las posibilidades de ganar o perder no dependen de la habilidad del jugador, sino del azar. Participar en este tipo de juegos es un comportamiento muy extendido que ha sido popular desde hace siglos (Oei & Raylu, 2004). Mientras que la mayoría de los individuos juegan sin problemas, una minoría considerable (hasta aproximadamente el 5%) desarrolla problemas relacionados con el juego (Potenza, 2013).

Hoy día, no cabe duda de que los problemas relacionados con el juego han acompañado al hombre desde sus orígenes. Buena prueba de ellos son las sucesivas prohibiciones o intentos de regularización de los juegos de azar por parte de las autoridades competentes en la historia de muchos países como España. Sin embargo, la consideración de que el juego pueda constituir en algunos casos un proceso patológico, es un concepto relativamente reciente (Ibáñez & Saiz Ruiz, 2000).

Así, el reconocimiento oficial de la ludopatía como enfermedad se produce en 1980, cuando la Asociación de Psiquiatría Americana, en la tercera edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-III), lo incluye en la categoría de “trastornos del control de los impulsos no clasificados en otra parte” (APA, 1980). Los criterios diagnósticos del DSM-III incluían una experimentación de pérdida progresiva de control, seguido por otros siete elementos, con un énfasis en los daños y la interrupción de la vida familiar del individuo, sus actividades personales o profesionales y cuestiones relacionadas con el dinero. Esos criterios diagnósticos específicos, contribuyeron a crear las condiciones necesarias para el desarrollo de la investigación sobre esta enfermedad. Antes de la aparición del DSM-III, los autores que estudiaban este trastorno se referían a él con distintos nombres (juego neurótico (Greeson, 1947) o juego compulsivo (Bergler, 1957; Lesieur, 1979) entre otros).

En la siguiente edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV) (APA, 1994), los criterios diagnósticos del juego patológico fueron revisados para reflejar su similitud con la dependencia de sustancias. Un elemento clave fue la adición de “intentos fallidos repetidos para controlar, reducir o dejar de jugar” como criterio diagnóstico.

La Organización Mundial de la Salud (OMS), que no contemplaba el juego patológico como categoría diagnóstica en la novena revisión de su Clasificación Internacional de Enfermedades (OMS, 1979), lo incluyó sin embargo en la siguiente revisión, la CIE-10 (OMS, 1992) y lo definió como “la presencia de frecuentes y reiterados episodios de participación en juegos de apuestas, los cuales dominan la vida del enfermo en perjuicio de sus valores y obligaciones sociales, laborales, materiales y familiares; (...) esta

conducta persiste y a menudo se incrementa a pesar de sus consecuencias sociales adversas tales como pérdida de la fortuna personal, deterioro de las relaciones familiares y situaciones personales críticas” (OMS, 1992). El juego patológico puede considerarse por lo tanto un trastorno crónico, progresivo que a menudo se asocia con graves consecuencias negativas a varios niveles (Griffiths, 2004).

En la última edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales de la Asociación de Psiquiatría Americana (DSM-5) (APA, 2013), se han producido varios cambios importantes en relación al juego patológico. El fundamental es que éste ha pasado a formar parte de la categoría de “trastornos relacionados con sustancias y trastornos adictivos”. Con este cambio, la ludopatía es la primera adicción conductual considerada oficialmente un trastorno adictivo, a pesar de que puede haber algunas otras alteraciones comportamentales (compras compulsivas, adicción a internet, etc.) que también presentan similitudes con los trastornos relacionados con sustancias (Grant, Potenza, Weinstein, & Gorelick, 2010).

En relación a las diferencias entre los criterios diagnósticos de juego patológico en el DSM-5 (tabla 2.1.) y anteriores ediciones, en el DSM-5 (APA, 2013) en el criterio A se especifica la necesidad de que el juego provoque un deterioro o malestar clínicamente significativo y se incluye por primera vez el criterio temporal de persistencia durante un periodo de 12 meses. Además, señalar que se disminuye el número de criterios mínimos necesarios para hacer el diagnóstico de cinco a cuatro y de los 10 ítems del criterio A del DSM-IV-TR, el DSM-5 elimina el relacionado con “cometer actos ilegales, como falsificación, fraude, robo, o abuso de confianza, para financiar el juego” que se entiende como incluido dentro del ítem de “miente para ocultar su grado de implicación en el juego”. Por último, decir que en la edición en inglés el término “pathological gambling” ha sido sustituido por “gambling disorder”, debido a la estigmatización que encuentran algunos en la palabra “pathological”. Sin embargo, en la edición española se ha seguido manteniendo el término de juego patológico. Ajustándose este diagnóstico a la nueva categoría en la que ha quedado adscrito, aparecen tres nuevos especificadores al estilo de los trastornos por uso de sustancias:

- De gravedad, según los ítems que cumpla: leve (4-5 ítems), moderado (6-7 ítems) y grave (8-9 ítems).
- De curso: episódico o persistente.
- De remisión: inicial (3-12 meses) y continuada (al menos 12 meses).

Esta nueva clasificación se basa en datos de estudios epidemiológicos, clínicos y neurobiológicos (Fauth-Bühler, Mann, & Potenza, 2016; Grant, Potenza, et al., 2010; Leeman & Potenza, 2011; Potenza, 2008).

Tabla 2.1. Criterios diagnósticos de Juego Patológico según el DSM-5 (APA, 2013)

DSM-5: Criterios diagnósticos de Juego Patológico
<p>A. Juego patológico problemático persistente y recurrente, que provoca un deterioro o malestar clínicamente significativo y se manifiesta porque el individuo presenta cuatro (o más) de los siguientes criterios durante un periodo de 12 meses:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Necesidad de apostar cantidades de dinero cada vez mayores para conseguir la excitación deseada. 2. Está nervioso o irritado cuando intenta reducir o abandonar el juego. 3. Ha hecho esfuerzos repetidos para controlar, reducir o abandonar el juego, siempre sin éxito. 4. A menudo tiene la mente ocupada en las apuestas (p. ej., reviviendo continuamente con la imaginación experiencias de apuestas pasadas, condicionando o planificando su próxima apuesta, pensando en formas de conseguir dinero para apostar). 5. A menudo apuesta cuando siente desasosiego (p. ej., desamparo, culpabilidad, ansiedad, depresión). 6. Después de perder dinero en las apuestas, suele volver otro día para intentar ganar (“recuperar” las pérdidas). 7. Miente para ocultar su grado de implicación en el juego. 8. Ha puesto en peligro o ha perdido una relación importante, un empleo o una carrera académica o profesional a causa del juego. 9. Cuenta con los demás para que le den dinero para aliviar su situación financiera desesperada provocada por el juego. <p>B. Su comportamiento ante el juego no se explica mejor por un episodio maniaco.</p>

2.2. JUEGO PATOLÓGICO COMO MODELO DE ADICCIÓN COMPORTAMENTAL

Varios comportamientos, además del consumo de sustancias psicoactivas, actúan sobre el sistema de recompensa, lo que puede generar un comportamiento persistente con un menor control sobre éste, a pesar del conocimiento de las consecuencias adversas que conlleva. Ese menor control es un concepto básico que define la dependencia de sustancias psicoactivas o adicción, es decir, cuando existen disfunciones en los mecanismos de inhibición cerebral existe un menor autocontrol y por lo tanto, existiría una mayor vulnerabilidad a desarrollar un trastorno adictivo tanto relacionado con sustancias como con otras conductas. Esta similitud ha dado lugar al concepto de "adicciones conductuales, comportamentales o sin sustancia", es decir, síndromes análogos a la adicción a sustancias, pero con un enfoque de comportamiento distinto al del consumo de una sustancia psicoactiva (Grant, Potenza, et al., 2010).

El juego patológico comparte con la adicción a sustancias muchas características clínicas y mecanismos neurobiológicos (Balodis et al., 2012; Frascella et al., 2010; Potenza, 2008; Reuter et al., 2005). Como acabo de señalar, en ambos existe una activación de los circuitos cerebrales de recompensa semejante. Aunque existen otros tipo de comportamientos que se vienen considerando como “adictivos” de forma generalizada (internet, sexo, ejercicio, compras...), no existen suficientes estudios que justifiquen que puedan ser considerados como trastornos mentales y por este motivo no se han incluido como adicciones comportamentales (Grant, Potenza, et al., 2010).

En dos revisiones recientes (Fauth-Bühler et al., 2016; Yau & Potenza, 2015) se resumen los últimos avances en el conocimiento de las adicciones conductuales. La evidencia actual señala solapamientos entre las adicciones conductuales y las relacionadas con sustancias, a varios niveles: en la fenomenología, epidemiología, en los altos índices de comorbilidad entre ambos trastornos, en los mecanismos neurobiológicos comunes con implicación de las mismas estructuras cerebrales (incluyendo el cuerpo estriado ventral), contribuciones genéticas comunes y respuestas a tratamientos y esfuerzos de prevención similares. Todo ello proporciona argumentos sólidos para subsumir el juego patológico bajo la categoría de adicciones.

Varios modelos de la neurobiología de la adicción se basan en la capacidad que tienen las drogas de abuso para estimular de forma exógena sistemas de neurotransmisión cerebral, particularmente el circuito de recompensa mesolímbico. Si las recompensas naturales tienen ese mismo sistema como objetivo, pero de manera endógena y de forma menos potente, entonces ¿cómo comportamientos como el juego pueden llegar a ser adictivos? Una posibilidad es que las distorsiones cognitivas en el procesamiento del azar constituyan un ingrediente imprescindible para el desarrollo de juego patológico (Clark, 2014). De todas formas, ¿hasta qué punto es este argumento de mayor potencia de las drogas, apoyado empíricamente? Los datos clave en este aspecto se remontan a la llegada del microdiálisis in vivo en la década de 1980. Esos estudios de microdiálisis indican conjuntamente una mayor respuesta de dopamina provocada por las drogas de abuso en comparación con las recompensas naturales (Hernandez & Hoebel, 1988; Pfaus et al., 1990; Wise, Leone, Rivest, & Leeb, 1995; Wise, Newton, et al., 1995). Varias líneas de evidencia con metodologías alternativas abogan por una menor trascendencia de las diferencia cualitativas en potencia. Así, al dar a los animales una opción de palanca entre la cocaína y la administración de sacarosa, las ratas optan preferiblemente por la sacarosa (Carroll, Lac, & Nygaard, 1989), un hallazgo que incluso se produce en los animales que usan crónicamente cocaína (Cantin et al., 2010; Olsen, 2011). Por lo tanto, el aumento de dopamina por causas exógenas puede ser muy fuerte, pero sin embargo, los animales pueden preferir recompensas naturales. El hecho de que sólo alrededor del 10% de los roedores seleccione la cocaína en este paradigma sugiere que sólo una minoría de las ratas sería vulnerable a la adicción, mientras que la gran mayoría sería resistente a pesar de un amplio uso de drogas, señalando de esta forma la importancia de los factores de vulnerabilidad como la impulsividad (Cantin et al., 2010). Con esta lógica en mente, los

estudios neuropsicológicos han comparado grupos con trastornos por uso de sustancias y trastorno de juego, con controles sanos, identificando la impulsividad como un marcador clave compartido (Clark, 2014) que parece reflejar la predisposición a desarrollar toda una gama de trastornos adictivos (Lejuez et al., 2005).

Por otro lado, es bien sabido que la exposición crónica a muchas drogas de abuso puede ejercer efectos nocivos en el cerebro, y que estos efectos crean un problema a la hora de identificar marcadores neurobiológicos y psicológicos asociados con la vulnerabilidad a la adicción (Antoine Bechara, 2003; Verdejo-García, Lawrence, & Clark, 2008). Con la necesaria precaución en la formulación de una hipótesis nula, los resultados en los jugadores patológicos también avalan el debate sin resolver entre “el huevo y la gallina” en la adicción a drogas: ¿las alteraciones dopaminérgicas representan una vulnerabilidad preexistente o derivan directamente del efecto neurotóxico (o al menos neuroadaptativo) del uso crónico de drogas? (Clark & Limbrick-Oldfield, 2013). Suponiendo que estos efectos perjudiciales sean insignificantes en el caso de los jugadores patológicos, ¿qué conocimiento se puede extraer de la base neurobiológica y de las distorsiones cognitivas presentes en una adicción comportamental? (Clark, 2014). Ciertamente, es ingenuo pensar que una adicción comportamental, tal como el trastorno de juego, pueda ser inmune a la neuroplasticidad observada en los trastornos adictivos en relación al uso de sustancias, ya que ésta se considera el sello fisiológico distintivo de todo aprendizaje (Clark, 2014). Para algunos autores es probable que la participación crónica en juegos de azar induzca efectos neuroadaptativos (Olsen, 2011), y se necesitan en el futuro trabajos longitudinales para caracterizar el grado de cambio estructural y funcional dentro de los jugadores, sobre todo en la época de aparición de la conducta patológica. Sin embargo, parece razonable suponer que los efectos perjudiciales de las sustancias adictivas deben estar ausentes, o al menos ser mínimos en los individuos con trastorno de juego sin estas comorbilidades. En la versión más extrema de este argumento, el trastorno de juego constituye un modelo de adicción que ofrece la posibilidad de estudio de los procesos adictivos en cerebros que no están afectados por los efectos exógenos de las drogas (Bechara, 2003).

2.3. ETIOPATOGENIA

2.3.1. BASES COGNITIVAS

Una definición estándar de los juegos de azar se refiere a la apuesta individual de algo de valor (es decir, la aceptación de un cargo) con la expectativa incierta de obtener una ganancia (Frascella et al., 2010).

Tanto para economistas como psicólogos, la popularidad del juego representa una paradoja permanente, ya que la gran mayoría de los jugadores son conscientes de que la “casa siempre gana”. La probabilidad del juego de azar garantiza que el beneficio final siempre sea para el corredor de apuestas, casino o “tragaperras”. Es decir, la deuda es

inevitable (Clark, 2010). Teniendo en cuenta estas consideraciones financieras, el juego debe de estar también motivado por factores cognitivos y emocionales.

Los refuerzos positivos de la conducta de juego (“el valor reforzante del juego”) pueden ser muy diversos según la persona que juegue. Entre ellos encontramos el dinero que se puede ganar, las ilusiones de riqueza, éxito, grandeza, poder, etc., el refuerzo social, así como la activación fisiológica que produce. De hecho, el condicionamiento clásico, ha señalado que el verdadero elemento reforzante en el juego patológico, es interno, y estaría constituido por ese estado de excitación que el juego es capaz de provocar (aumento de la frecuencia cardiaca, niveles elevados de cortisol...). Esta activación fisiológica, es experimentada como algo placentero debido a los premios, ya que cualquier estímulo o conducta que preceda a una ganancia llegará a provocar una respuesta condicionada de placer. Se ha sugerido así que la excitación es la “droga” de la persona jugadora (Consejería para la Igualdad y Bienestar Social. Junta de Andalucía., 2008). En este sentido, hay que tener en cuenta que al igual que en los estudios de condicionamiento clásico de Pavlov, las señales ambientales presentes durante el juego (luces intermitentes o timbre de monedas) se han asociado a esa activación fisiológica (Meyer et al., 2004).

Por otro lado, los refuerzos negativos los encontramos cuando una persona realiza una o varias conductas para liberarse de algo que le es desagradable o molesta. En el caso de quienes juegan, el juego les puede ayudar a disminuir o eliminar sensaciones o emociones desagradables como podrían ser la tristeza, aburrimiento, nerviosismo, malestar con uno mismo, etc., ya que les sirve para evadirse de ellas. Estos mecanismos de aprendizaje emocional tendrán un papel clave en el desarrollo de la conducta de juego (Blaszczynski & Nower, 2006).

Los juegos de azar son en su mayoría completamente aleatorios (máquinas tragaperras, loterías, ruleta) o implican un modesto grado de habilidad (blackjack, apuestas deportivas). Esto plantea algunos problemas únicos para la cognición (Clark, 2014).

Los seres humanos muestran una serie de errores sistemáticos en el procesamiento en condiciones de probabilidad, que vienen a la palestra en los juegos de azar y se conocen como distorsiones cognitivas (Clark, 2010), relacionadas con los juegos de azar, hay pruebas de que las personas con trastorno de juego pueden ser más propensas a estas distorsiones que la población general. Gran parte de esta evidencia proviene de medidas de autoinforme como la escala de creencias de juego (Raylu & Oei, 2004), o el cuestionario de cogniciones relacionadas con el juego (Steenbergh et al., 2002), que preguntan acerca de una variedad de creencias y prejuicios específicos, en los cuales los grupos con trastorno de juego puntúan muy elevado (Emond & Marmurek, 2010; Michalczuk et al., 2011).

Parte de los estudios de enfoque cognitivo se han basado en el procedimiento de “pensar en voz alta” desarrollado por Gaboury y Ladouceur (Gaboury & Ladouceur, 1989). En este paradigma al jugador se le pide que verbalice los pensamientos durante un breve

periodo de juego de azar en un ambiente típico de juego. Las declaraciones se clasifican en correctas (“es una máquina, no tengo ningún control sobre ella, todo es suerte”) o erróneas (“se me da bien este juego, creo que lo he aprendido”). En los jugadores habituales alrededor del 70-80% de las declaraciones eran erróneas (Gaboury & Ladouceur, 1989).

Es ampliamente aceptado el hecho de que los seres humanos son muy propensos a cometer errores al juzgar la probabilidad (Gigenzer, 2002). Estudios clásicos de psicología experimental muestran que las personas son torpes reconociendo secuencias aleatorias, tales como la probabilidad de un resultado en una serie de lanzamientos de moneda (Tversky & Kahneman, 1971). La mayoría de la gente cree que el azar se caracteriza por ciertos patrones irregulares. Por ejemplo, se considerará más azarosa la secuencia C-X-C-X-X-C (donde, C: cara, y X: cruz) que la secuencia C-C-C-C-X-C (porque ésta última muestra no respeta la proporción de caras que se esperarían en la población, es decir, si se tirara una moneda al aire infinitas veces), o que la secuencia C-C-C-X-X-X (que, con sólo dos rachas, está demasiado estructurada). Así pues, creer que las dos últimas secuencias son menos azarosas que la primera no es una creencia completamente irracional, aunque sí que comienza a ser un sesgo en el momento en que se aplica de la misma forma a secuencias cortas que a largas, mostrando una insensibilidad al tamaño muestral. El error no estará en esperar una proporción igual de caras que de cruces al tirar una moneda, o en esperar que las caras y cruces se alternen en rachas cortas. El error estará en esperar que eso se produzca siempre, aún cuando la secuencia sea muy pequeña. En la lotería, esta concepción errónea del azar se manifiesta en la selección de los números. De acuerdo con el heurístico de la representatividad, los números se deberían elegir de forma que “parecieran” aleatorios (Bersabé Morán, 1995).

Las teorías normativas del estudio de la toma de decisiones bajo riesgo se han basado en la teoría del valor esperado. La Teoría del Prospecto desarrollada por Kahneman y Tversky (Kahneman & Tversky, 1979), es una modificación de la regla del valor esperado que se introduce para salvar el principio de racionalidad. Se postula que los jugadores sobreestiman las probabilidades. La aceptación de juegos con un valor esperado negativo se puede entender cuando se asume que se sobreestiman las probabilidades de ganar (Bersabé Morán, 1995). Un reciente estudio cognitivo caracteriza la ponderación de la probabilidad en los jugadores patológicos en función de la Teoría del Prospecto, mostrando una elevación global de la asunción de riesgos con una sobreestimación de probabilidades en los jugadores patológicos (Ligneul et al., 2012).

Dos de las distorsiones cognitivas que han sido más ampliamente estudiadas son: la “ilusión de control” y “falacia del jugador”. La “ilusión de control” se refiere a que algunas características irrelevantes de un juego crean una sensación de que se está desarrollando algún tipo de habilidad sobre un resultado que en realidad está únicamente determinado por el azar (Clark, 2014). Los jugadores arriesgan más y se muestran más seguros cuando pueden tomar alguna decisión irrelevante (por ejemplo, la elección de sus

números de la lotería) o cuando pueden ejercer alguna acción instrumental (por ejemplo, lanzar los dados o una bola de la ruleta) (Clark et al., 2009; Martinez, Bonnefon, & Hoskens, 2009). En una tarea en la que los participantes estimaron su grado de control sobre la asociación del resultado con una respuesta no contingente, los individuos con trastorno de juego mostraron una mayor percepción de control que controles sanos (Orgaz, Estévez, & Matute, 2013).

La “falacia del jugador” se produce al observar secuencias de resultados aleatorios, como lanzamientos de moneda o resultados rojo/negro en la ruleta (Oskarsson, Van Boven, McClelland, & Hastie, 2009). Observaciones en ambiente natural han mostrado que muchos jugadores de ruleta apuntan los números que van saliendo, o sus características (rojo, negro; par, impar; etc.). Con estas anotaciones pueden utilizarse dos estrategias (Keren, 1994), por ejemplo, apostar al negro después de identificar una racha de rojos. Esta sería la estrategia guiada por la “falacia del jugador tipo 1”, esto es, la creencia de que la probabilidad de un suceso futuro aumenta, cuanto mayor es la racha anterior del suceso contrario. Varias investigaciones han puesto en evidencia esta incompreensión de la independencia estadística: Wagenaar y Keren (Wagenaar & Keren, 1988) encontraron que algunos jugadores de blackjack incrementan sus apuestas después de sucesivas pérdidas; y algunos jugadores de ruleta apuestan en los números que llevan tiempo sin salir; Leopard (Leopard, 1978) halló que el 60% de los jugadores apostaban más después de perder que de ganar; Metzger (Metzger, 1985) reveló que, en el hipódromo, los jugadores apostaban más a los caballos favoritos después de llevar varias carreras sin quedar primeros (Bersabé Morán, 1995). Otra estrategia que se puede emplear si se detecta una racha de rojos es justo la opuesta a la anteriormente descrita: seguir apostando al rojo. Esta estrategia se basa en la creencia de que la ruleta puede estar sesgada. La creencia de que se puede detectar un número favorable, a partir de una muestra relativamente pequeña, es lo que fomenta la “falacia del jugador tipo II” (Keren, 1994). En varios experimentos (Keren & Lewis, 1995) se pidió a los sujetos que estimaran el número de jugadas (es decir, el tamaño muestral) que necesitarían para detectar un número favorable, dándoles la probabilidad de que apareciera ese número favorable. El número de jugadas que los sujetos estimaban como suficientes para detectar esos números favorables eran significativamente menos que las realmente necesarias (Bersabé Morán, 1995).

Un estudio reciente exploró las asociaciones entre impulsividad, cogniciones relacionadas con el juego y toma de decisiones en base a la “falacia del jugador” en estudiantes universitarios. Tanto la impulsividad como las cogniciones relacionadas con el juego (evaluadas mediante una escala) fueron predictores significativos de las categorías de jugador problema y no-problema como se define en el Índice de Severidad de Juego Patológico (PGSI). Las cogniciones relacionadas con el juego y el género, pero no la impulsividad, se asociaron con la adhesión a la “falacia del jugador” (Marmurek, Switzer, & D’Alvise, 2015).

Otros fenómenos específicos dentro de los juegos de azar pueden ser considerados bajo la rúbrica de estos dos efectos o sesgos cognitivos. Así, Reid (1986) advirtió que perder por un pequeño margen (“near miss”), es decir, los fallos o pérdidas que están muy cercanos al éxito (“casi victorias”), aumentan la probabilidad de que se siga jugando, actuando como un reforzamiento positivo. Según Kahneman y Tversky (Kahneman & Tversky, 1982), “perder por poco” lejos de ser un reforzamiento positivo, induce una frustración o lamentación cognitiva. Loftus y Loftus (Loftus & Loftus, 1983) pensaron que esa frustración se puede eliminar jugando de nuevo en un intento de obtener la ganancia que podría haber ocurrido la primera vez. Todos los autores coinciden en afirmar que las “casi victorias” conllevan un aumento en la conducta de juego, pero mientras Reid lo explica por el valor como reforzamiento secundario (por haber estado cercano al éxito), los demás autores ven en el juego posterior como un intento de eliminar la frustración promovida por haber rozado el éxito sin haberlo conseguido (Bersabé Morán, 1995).

Por otro lado, Redish y cols. (Redish, Jensen, & Johnson, 2008) actualizaron su modelo de adicción a sustancias para explicar el caso de la adicción al juego, con dos características críticas añadidas. La primera es el reconocimiento de la hipótesis de la "gran victoria", ya que muchas personas con trastorno de juego describen retrospectivamente haber sido receptores de grandes premios en las primeras veces que jugaron. En un estudio de Turner y cols. (Turner, 2006), el 26% de un grupo con trastorno de juego informó de una victoria la primera vez que jugaron. Estos primeros triunfos constituyen profundos errores de predicción positivos que activarán la maquinaria neuronal de aprendizaje por refuerzo. La segunda característica es la asimetría en el modelo de aprendizaje por diferencia temporal entre los resultados aversivos y positivos. Las ganancias financieras (errores de predicción positivos) promueven la adquisición de aprendizaje, pero las pérdidas financieras (errores de predicción negativos) no activan el desaprendizaje. Sino que por el contrario, las pérdidas financieras pueden promover a instancias específicas de aprendizaje lo que Redish llama "división de estado", y que los investigadores del juego denominan "sesgo retrospectivo", la aparente distancia de las pérdidas no erosiona la creencia del jugador en su capacidad para ganar (Clark, 2014).

2.3.2. BASES NEUROBIOLÓGICAS

2.3.2.1. GENÉTICA

A pesar de la relativamente escasa literatura existentes en relación a la genética del juego patológico, los datos actuales indican una clara vulnerabilidad genética en este trastorno (Gyollai et al., 2014).

2.3.2.1.1. ESTUDIOS DE GEMELOS

Este tipo de estudios enfatizan en el papel significativo que desempeñan la genética y los factores ambientales individuales en el trastorno de juego (Gyollai et al., 2014).

En base a las conclusiones de una reciente revisión (Gyollai et al., 2014), los resultados de los estudios de gemelos, aportan hallazgos que indican que los factores genéticos contribuyen significativamente al desarrollo del juego patológico (Giddens et al., 2011; Potenza et al., 2005; Xian et al., 2007). Un resultado consistente de los estudios de gemelos es que los factores ambientales compartidos (por ejemplo, eventos familiares, amigos compartidos, experiencias escolares compartidas, etc.) no contribuyen significativamente al desarrollo de problemas de juego (Gyollai et al., 2014). Sin embargo, con resultados opuestos a los referidos, el estudio de Beaver y cols. (2010) indicó que los factores genéticos no explicaban la variación en los juegos de azar para las mujeres, en cambio, el ambiente compartido, representó el 45% de la varianza y el 55% restante fue atribuible a factores ambientales no compartidos. Alternativamente, Slutske y cols. (2010) encontraron que la influencia genética para el desarrollo de conductas problemáticas de juego era de un 49,2%, sin que hubiese diferencias en relación con el sexo. Este estudio es importante porque fue el primero que estableció que no existen diferencias genéticas en la heredabilidad de los problemas de juego en función del sexo. Además, pusieron de relieve la importancia de los factores ambientales compartidos, por lo que los factores ambientales no deben descartarse por completo.

Sobre los estudios centrados en los trastornos comórbidos, parece que los problemas de juego y otros trastornos psiquiátricos tienen un fondo genético parcialmente compartido. Así por ejemplo, las contribuciones de factores genéticos y ambientales a la dependencia del alcohol y la conducta antisocial se solapan con las que contribuyen al juego patológico (Slutske et al., 2000, 2001). Asimismo, el juego patológico y la depresión mayor parecen tener una base genética compartida (Potenza et al., 2005).

De acuerdo con las conclusiones de Blanco y cols. (2012), sólo hay una ligera diferencia en la frecuencia de los juegos de azar entre gemelos monocigotos (comparten el 100% de sus genes) y dicigóticos (comparten el 50% de sus genes), con una frecuencia moderadamente inferior en el grupo dicigótico. Esto sugiere que los factores genéticos tan sólo son responsables de la variación del fenotipo de forma ligeramente superior que los factores ambientales.

2.3.2.1.2. ESTUDIOS DE ASOCIACIÓN DE GENES

A pesar de la escasez de estudios en esta área, la literatura existente ha proporcionado pruebas contundentes de la influencia de factores genéticos en el juego patológico, así como su compleja interacción con los factores ambientales. Los estudios de asociación de genes reportan la implicación principal de la neurotransmisión dopaminérgica y serotoninérgica en el trastorno de juego (Gyollai et al., 2014), involucrados en el sistema de recompensa cerebral y el control de impulsos (Lobo & Kennedy, 2009).

La revisión de Gyollai y cols. (2014) constituye un buen resumen de los hallazgos de los estudios genéticos en juego patológico. Los resultados de seis estudios (Comings et al., 1996, 1997, 2001; da Silva Lobo et al., 2007; Ibáñez et al., 2001; Lobo et al., 2010)

muestran una significativa asociación entre el gen del receptor de dopamina D2 (DRD2) y el juego patológico. De acuerdo con estos resultados, el polimorfismo TaqIA del gen ANKK1 (que previamente se creía se encontraba dentro del vecino gen DRD2 (Neville, Johnstone, & Walton, 2004) podría tener un papel importante en esta asociación. Los resultados del estudio de Ibáñez y cols. (2001), sugieren que el alelo C4 del gen DRD2 se asocia con la gravedad de la ludopatía y trastornos comórbidos relacionados. Contrariamente a esto, Lobo y cols. (2010) observaron que el polismorfismo TaqIA (rs1800497) del gen ANKK1 se asocia con un menor riesgo de ludopatía. Los homocigotos DdeI y alelos 800T/C del gen DRD1 también parecen estar asociados con el juego patológico (Comings et al., 1997; da Silva Lobo et al., 2007). Tres estudios muestran que los alelos largos del gen DRD4 (de 5 a 8 repeticiones) están asociados con el juego patológico (Comings et al., 1999, 2001; Pérez de Castro et al., 1997).

Respecto al papel del sistema serotoninérgico en los problemas relacionados con el juego (Lobo & Kennedy, 2009), en algunos estudios el polimorfismo 5-HTTLPR del gen del transportador de serotonina se ha asociado a los jugadores patológicos de sexo masculino (Pérez de Castro et al., 1999, 2002). Además, Wilson y cols. (2013) encontraron que el juego patológico se asocia significativamente con el alelo C y el genotipo C/C del polimorfismo T102C del 5HT-2A.

Entre los genes implicados en el metabolismo de la serotonina, los genes de la triptófano hidroxilasa (TPH) y de la triptófano-2,3-dioxigenasa (TDO2) se asociaron significativamente con el juego patológico en el estudio de Comings y cols. (2001). También se ha encontrado asociación entre variantes alélicas de un marcador polimórfico del gen MAO-A y un subgrupo de varones con casos más severos de juego patológico (Ibáñez et al., 2000; Pérez de Castro et al., 2002), mientras que variantes del MAO-B no han mostrado ninguna asociación. Es interesante tener en cuenta que aunque la serotonina es el principal sustrato de la MAO-A, ésta también es expresada en las neuronas dopaminérgicas, planteando entonces la duda de si esas variantes alélicas están implicadas en la neurotransmisión serotoninérgica o dopaminérgica (Ibáñez, Blanco, Moreryra, & Saiz-Ruiz, 2003).

En el primer estudio de asociación de genoma completo (GWAS) realizado recientemente por Lind y cols. (Lind et al., 2013), se examinó el papel de 2.381.914 SNPs (polimorfismo de nucleótido único). Ninguno de los SNPs alcanzó el nivel de significación necesario, sin embargo, un valor de p menor de 1×10^{-5} fue visto en el caso de 6 SNPs. Estos SNPs se encuentran en tres genes (MT1X, ATXN1 y VLDLR), y se supone que juegan un papel en el juego patológico. Un análisis secundario de casos y controles mostró que tres SNPs (dos en el cromosoma 9 (rs1106076 y rs12305135 cerca de VLDLR) y rs10812227 cerca de FZD10 en el cromosoma 12) tenían asociaciones significativas con el diagnóstico a lo largo de la vida de juego patológico.

2.3.2.2. NEUROQUÍMICA

En el juego patológico parecen estar implicados múltiples sistemas de neurotransmisión, incluyendo el serotoninérgico, noradrenérgico, dopaminérgico, opioide y glutamatérgico (Potenza, 2013).

2.3.2.2.1. SEROTONINA

La existencia de un déficit en la neurotransmisión serotoninérgica es la línea de investigación más extendida para los trastornos del control de los impulsos. El sistema serotoninérgico se ha hipotetizado desempeña un papel fundamental en el control inhibitorio de los impulsos, tanto en el inicio como en el cese de la conducta y también en el procesamiento aversivo (Crockett, Clark, & Robbins, 2009; Evers et al., 2005).

En el juego patológico inicialmente existían estudios farmacológicos que sugerían la implicación de la serotonina en el desarrollo de este trastorno, bien por la disminución de serotonina en estos pacientes (Moreno, Saiz-Ruiz, & López-Ibor, 1991) y/o por una hipersensibilidad en el receptor postsináptico de la serotonina (DeCaria et al., 1996).

A pesar de que la disminución en LCR del principal metabolito de la serotonina, ácido 5-hidroindolacético (5HIAA), es un hallazgo repetido en diversos trastornos caracterizados por la alteración del control de los impulsos, no pudo demostrarse lo mismo en un estudio realizado en jugadores patológicos (Bergh et al., 1997). No obstante, en un estudio posterior, sí se encontraron niveles disminuidos del metabolito de serotonina en el LCR de jugadores patológicos (Nordin & Eklundh, 1999).

Otro estudio comparando jugadores patológicos y controles tras la administración de metaclofenilpiperazina (m-CPP), un agonista parcial de los receptores serotoninérgicos postsinápticos 5HT1 y 5HT2, objetivó diferentes respuestas de comportamiento y bioquímicas que sugerían de nuevo una disminución de la disponibilidad de serotonina en los jugadores patológicos (Pallanti et al., 2006).

Otra línea de investigación que ha resultado satisfactoria a la hora de relacionar el juego patológico con la neurotransmisión serotoninérgica es la basada en el análisis de la MAO-B plaquetaria. Así, se ha objetivado una disminución de esta enzima (encargada del catabolismo de monoaminas como la serotonina) en jugadores patológicos, lo que podría interpretarse como un mecanismo compensatorio de un déficit serotoninérgico primario (Blanco et al., 1996; Carrasco et al., 1994).

En un estudio de neuroimagen, la unión al receptor 5HT1B en el cuerpo estriado ventral/putamen y la corteza cingulada anterior se asoció a la gravedad de problemas de juego en juego patológico (Potenza et al., 2013).

En consonancia con esta información, los investigadores han estudiado la utilidad de los fármacos serotoninérgicos (inhibidores de la recaptación de la serotonina) en el

tratamiento del juego patológico, las respuestas encontradas han sido mixtas (Bullock & Potenza, 2012).

2.3.2.2.2. DOPAMINA

Actualmente la contribución de los neurotransmisores a la comprensión de los trastornos adictivos (tanto a sustancias como conductuales) se entiende mejor desde la dopamina (Probst & van Eimeren, 2013). Esto se debe a la implicación del sistema dopaminérgico en el circuito de la recompensa mesocorticolímbico, con participación en mecanismos de recompensa, motivación y refuerzo (Koob & Volkow, 2010; Probst & van Eimeren, 2013). Sin embargo, a pesar de la existencia de estudios que apoyan el importante papel que desempeña la dopamina en el juego patológico, su función sigue siendo poco clara (Potenza, 2013).

La mayor aportación de la relación entre la ludopatía y la neurotransmisión dopaminérgica proviene de los estudios realizados en Enfermedad de Parkinson (EP), existiendo una amplia evidencia de que un subgrupo de pacientes con EP tratados con agonistas dopaminérgicos (pramipexol, ropinirol) desarrollan ciertas adicciones como el juego patológico. El hecho de que sólo un subgrupo de estos pacientes desarrolle este tipo de trastornos sugiere una interacción entre el tratamiento que reciben y factores de susceptibilidad individual (Clark & Dagher, 2014; Dagher & Robbins, 2009; Jentsch & Taylor, 1999; Leeman & Potenza, 2011; Steeves et al., 2009; Weintraub et al., 2010).

Alteraciones de los niveles plasmáticos de metabolitos de dopamina (Meyer et al., 2004) se extendieron a partir de una serie de informes de casos que describen la aparición repentina de problemas de juego en pacientes con Enfermedad de Parkinson que reciben tratamiento con medicamentos agonistas del receptor de dopamina (Dodd et al., 2005; Molina et al., 2000).

Un estudio en pacientes con Enfermedad de Parkinson detectó un reducido potencial de unión de [¹¹C]racloprida en el estriado ventral durante la realización de tareas de juego y una mayor liberación de dopamina en los pacientes con EP y juego patológico en comparación con los que no tenían juego patológico (Steeves et al., 2009).

Un estudio que utilizó PET para examinar los efectos del agonista D2/D3 (pramipexol) en pacientes con EP (Antonelli et al., 2014), objetivó que el pramipexol aumentaba tareas que implican procesos de elección impulsiva. Esto estaba en correlación con un cambio de la activación inducida por dicho fármaco en la parte medial de la corteza prefrontal y la corteza cingulada posterior. Sorprendentemente, no hubo efectos dopaminérgicos en tareas que evaluaban la acción impulsiva con el mismo fármaco. Otros estudios corroboran que las tareas de descuento temporal son particularmente más sensibles que los marcadores de control inhibitorio, a la presencia de las adicciones conductuales en pacientes con Enfermedad de Parkinson (Djamshidian, O'Sullivan, Lees, & Averbeck, 2011; Housden et al., 2010; Voon et al., 2010).

Un estudio en pacientes con EP y trastornos del control de impulsos, no encontró diferencias en la unión de radioligandos a receptores dopaminérgicos en el estriado en comparación con los controles (O'Sullivan et al., 2011), aunque sí detectó una mayor liberación de dopamina en los pacientes con juego patológico secundario (O'Sullivan et al., 2011). Estos resultados no son consistentes con la hipótesis de un sistema de recompensa deficitario, estando más en la línea de la hipótesis de la sensibilización (Probst & van Eimeren, 2013).

Lamentablemente, hay menos trabajos que examinen la transmisión dopaminérgica en jugadores patológicos sin Enfermedad de Parkinson (Clark, 2014).

En un estudio en jugadores patológicos se encontraron niveles disminuidos de dopamina en líquido cefalorraquídeo y niveles aumentados de sus metabolitos, sugiriendo por tanto, la posibilidad de un aumento del recambio y liberación de dopamina en estos pacientes (Bergh et al., 1997).

Sin embargo, en términos de dianas terapéuticas, hay que señalar que los antagonistas de los receptores de dopamina han demostrado una eficacia limitada en los ensayos preliminares (Hodgins, Stea, & Grant, 2011; McElroy et al., 2008), quizás debido a que la reducción de los receptores D2, sólo está presente en un subconjunto de pacientes tales como aquellos con alta impulsividad (Clark, Stokes, et al., 2012), lo que sugiere una vía para las intervenciones adaptadas.

Además, el antagonismo de receptores D2 utilizado ampliamente en el tratamiento de los trastornos psicóticos (haloperidol), se asoció con un aumento de las motivaciones y comportamientos relacionados con el juego en individuos con juego patológico (Zack & Poulos, 2007). Sin embargo, la administración de drogas pro-dopaminérgicas como la anfetamina también dio lugar a un aumento de los pensamientos y comportamiento relacionados con el juego en jugadores patológicos (Zack & Poulos, 2004).

En estudios de neuroimagen con uso de radioligandos y tomografía por emisión de positrones (PET), a diferencia de los resultados obtenidos en dependencia de sustancias, la unión del radioligando [11C] a los receptores dopaminérgicos en el estriado fueron similares entre los jugadores patológicos y los controles (Clark, Stokes, et al., 2012; Linnert et al., 2010). Del mismo modo, no se encontraron diferencias entre los grupos de jugadores patológicos y controles sanos usando [11C]racloprida o [11C]PHNO, con mayor afinidad por los receptores D3 (Boileau et al., 2013). Sin embargo, en estos estudios, sí se relacionó la unión de los radioligandos a los receptores de dopamina con el estado de ánimo, la impulsividad, la toma de decisiones o la gravedad del problema de juego, lo que sugiere que la función dopaminérgica puede estar relacionada con aspectos específicos del juego patológico (Potenza & Brody, 2013).

Un notable estudio reciente que también utilizó el ligando [11C]PHNO en combinación con anfetamina, mostró que la liberación de dopamina en el estriado dorsal se incrementó

en los jugadores patológicos en comparación con los controles sanos (Boileau et al., 2014).

Estos efectos contrastan con la evidencia de que existe una liberación de dopamina disminuida en la adicción a sustancias (Martínez et al., 2007; Volkow et al., 1997), que es medida por el desplazamiento de la racloprida por un estimulante como el metilfenidato en dosis bajas. Como tal, los trabajos con PET en el juego patológico parecen mostrar algunas diferencias notorias con el abuso de sustancias (Clark & Limbrick-Oldfield, 2013).

Como vemos, los resultados de los diferentes estudios pueden indicar tanto una regulación funcional a la baja de los transportadores o receptores de dopamina como un aumento de los niveles sinápticos de dopamina (Probst & van Eimeren, 2013). Por todo ello, sigue sin quedar claro si hay un estado basal hipodopaminérgico, como propone la hipótesis de un sistema de recompensa deficitario, o bien un estado hiperdopaminérgico, como sugiere la hipótesis de la sensibilización (Robinson & Berridge, 2008).

2.3.2.2.3. NORADRENALINA

El sistema noradrenérgico se ha relacionado con el comportamiento impulsivo a partir de la hipótesis del *arousal* (nivel de activación o excitación), que señala como fundamental el rasgo temperamental de "búsqueda de sensaciones". Zuckerman describió cómo cada individuo tiene unos niveles óptimos de estimulación y *arousal* para la actividad cognitiva y motora y para mantener una tonalidad afectiva positiva. Cuando un sujeto se encuentra por debajo o por encima de ese nivel óptimo, se produce un malestar subjetivo inespecífico que provoca en el individuo una tendencia a buscar situaciones y/o sustancias que restablezcan el equilibrio y alivien dicho malestar. Así, los sujetos con bajo *arousal*, tienden a buscar estímulos excesivos y esta característica individual es la que Zuckerman denominó como rasgo de personalidad "búsqueda de sensaciones" (Zuckerman, 1988). Por ello, la hiperactividad del sistema noradrenérgico en el juego patológico puede reforzar y/o mantener la conducta de juego a través de influencias en el *arousal*, ya que el juego puede implicar una excitación que puede imitar la sensación de "subidón" de las drogas (Bullock & Potenza, 2012).

La noradrenalina es liberada en respuesta al estrés y afecta a la respuesta del sistema nervioso simpático, que participa en las reacciones de "lucha o huida" (Moore & Bloom, 1979; Padgett & Glaser, 2003). Durante la participación en juegos de azar, los jugadores patológicos en comparación con controles, mostraron un mayor aumento de la frecuencia cardíaca y respiratoria, lo que sugiere un vínculo con la activación del sistema autónomo provocado por la noradrenalina (Meyer et al., 2000, 2004; Shinohara et al., 1999).

En otros estudios los jugadores patológicos mostraron una menor respuesta neuroendocrina al uso de agentes α -2-adrenérgicos como la clonidina en comparación con controles (Pallanti et al., 2010), pero un mayor reclutamiento o activación en la

amígdala con yohimbina, antagonista de los receptores α -2-adrenérgicos (Elman et al., 2012). Estos resultados son consistentes con la idea de una baja sensibilidad de los receptores postsinápticos α -2-adrenérgicos, posiblemente atribuible a la secreción noradrenérgica más alta de lo normal en los jugadores patológicos,

Los jugadores patológicos, en comparación con los controles, muestran un aumento de la función noradrenérgica, como se evidencia por los resultados de un estudio en el que había un aumento de 3-metoxi-4-hidroxifenilglicol (MHPG) (metabolito de la noradrenalina) en LCR y de los niveles de noradrenalina eliminada en orina en dicho trastorno (Roy et al., 1988).

Para examinar aún más la respuesta neuroendocrina entre los jugadores con problemas, algunos estudios han examinado el sistema simpático-suprarrenal y el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (eje HHA). Cuando en los juegos de azar se apuesta dinero real, se observa una mayor activación del eje HHA y el sistema simpático-adrenérgico, con un mayor incremento en los jugadores con problemas en comparación con los controles. Esto se demostró por el mayor aumento de la frecuencia cardíaca entre los jugadores con problemas cuando apuestan dinero real en comparación con los que juegan apostando puntos. Además, los niveles de adrenalina y noradrenalina entre los jugadores con problemas se incrementaron durante las sesiones de juego aunque debe tenerse en cuenta que los jugadores con problemas tenían altos niveles de epinefrina en el inicio de las sesiones de juego, lo que posiblemente indica una respuesta anticipatoria entre los jugadores con problemas (Meyer et al., 2004).

En conjunto, estos hallazgos sugieren que los jugadores con problemas pueden experimentar un estado de estrés agudo durante las sesiones de juego reales que pueden conducir a un aumento de la liberación de catecolaminas y hormonas del eje HHA (Benschop et al., 1994, 1996). De hecho, los niveles de cortisol de los jugadores con problemas aumentan durante el juego y este aumento es similar al aumento de los niveles de cortisol de las personas expuestas a factores de estrés agudo (Meyer et al., 2000).

Además, del posible papel de la noradrenalina en la excitación o *arousal*, la noradrenalina puede estar relacionada con otros aspectos del juego patológico. Así, el sistema noradrenérgico puede influir en la función de la corteza prefrontal y en redes implicadas en las funciones ejecutivas, la atención y el procesamiento de la recompensa (Arnsten & Li, 2005). Se ha observado también que tareas que evalúan los fallos en la supresión de una acción, en los que están implicados procesos de control de respuesta inhibitorio, están moduladas por manipulaciones del sistema noradrenérgico (Chamberlain & Sahakian, 2007).

2.3.2.2.4. OPIOIDE ENDÓGENO

La evidencia preclínica indica que los receptores opioides se distribuyen ampliamente en el sistema mesolímbico y están implicados en el procesamiento del placer y la recompensa

(Barbano & Cador, 2007; Peciña, Smith, & Berridge, 2006), pudiendo influir en la neurotransmisión de dopamina de dicho sistema, que se extiende desde el área tegmental ventral al núcleo accumbens o estriado ventral (Spanagel, 1992).

El juego se ha asociado con niveles sanguíneos elevados del opioide endógeno β -endorfina (Shinohara et al., 1999) y la modulación del sistema opioide a través de antagonistas de los receptores opioides (Grant, Kim, & Hartman, 2008) y agonistas parciales (Grant et al., 2010; Grant et al., 2006) ha mostrado resultados prometedores en el tratamiento de trastornos de juego. De hecho, la farmacoterapia con antagonistas de los receptores opioides, como la naltrexona, constituye en el juego patológico, una de las de mayor apoyo empírico en la actualidad (Grant et al., 2008; Grant et al., 2010). Estos fármacos ya se han utilizado en el tratamiento clínico de los pacientes dependientes a heroína y alcohol durante varias décadas.

En un estudio de resonancia magnética funcional realizando una tarea de juegos en voluntarios sanos, el antagonista del receptor μ -opioide, naloxona, atenúa la respuesta en la corteza prefrontal medial a las ganancias monetarias y aumenta la respuesta en la ínsula y la corteza cingulada anterior ante pérdidas monetarias, áreas implicadas en el procesamiento aversivo. Estos resultados indican que el sistema endógeno opioide contribuye tanto al procesamiento de la recompensa como de la pérdida y modula directamente la experiencia hedónica de los resultados, proporcionando un potencial mecanismo neurobiológico en el juego patológico (Petrovic et al., 2008).

Diferencias en los niveles de beta-endorfina se han encontrado en subgrupos de jugadores (carreras de caballos en comparación con máquinas de póquer) y pueden representar consideraciones importantes en el desarrollo de tratamientos para el juego patológico (Blaszczynski, Winter, & McConaghy, 1986).

2.3.2.2.5. *GLUTAMATO*

El glutamato, uno de los veinte aminoácidos que participan en la construcción de las proteínas y el más abundante neurotransmisor excitador, se ha implicado en los procesos de motivación y adicción a las drogas (Chambers, Taylor, & Potenza, 2003; Kalivas & Volkow, 2005). El glutamato está implicado en el aprendizaje y la memoria y puede activar diferentes tipos de receptores de glutamato, incluyendo receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), expresados en regiones del cerebro implicadas en el circuito de recompensa (Kalivas et al., 2009). Los niveles de glutamato en el núcleo accumbens se relacionan con la conducta de búsqueda de recompensa (Kalivas et al., 2009).

En un estudio, los niveles de glutamato y ácido aspártico en LCR, los cuales se unen a receptores NMDA, estaban elevados en jugadores patológicos en comparación con controles (Conny Nordin, Gupta, & Sjödin, 2007). Por ello los fármacos que tengan al sistema glutamatergico como diana terapéutica pueden ser de utilidad en el tratamiento de estos pacientes (Bullock & Potenza, 2012).

La N-acetilcisteína (NAC), puede aumentar los niveles extracelulares de glutamato y ha demostrado eficacia preliminar en el tratamiento de adicciones a sustancias (Baker et al., 2003; Moran et al., 2005). La NAC es un precursor de cisteína y glutatión con acciones antioxidantes, antiinflamatorias y detoxificantes. Por tanto, se plantea que su efecto se deba en parte a la normalización extracelular de las concentraciones de glutamato en el núcleo accumbens a través del intercambio de cisteína extracelular por glutamato intracelular (Asevedo et al., 2014)

En un estudio, veintisiete sujetos con diagnóstico de juego patológico fueron tratados en un ensayo clínico abierto de ocho semanas con N-acetilcisteína (NAC). Los resultados mostraron una disminución significativa de las puntuaciones de gravedad en la adaptación al juego patológico de la Escala Obsesivo-Compulsivo de Yale-Brown (PG-YBOCS). Dieciséis de los veintisiete sujetos (59,3%) cumplieron con los criterios de respondedores y trece de ellos entraron en la fase de doble ciego. De los asignados a NAC, el 83,3% todavía cumplía con los criterios de respondedor al final de la fase de doble ciego, en comparación con sólo el 28,6% de los asignados a placebo. Este estudio apoya la eficacia de la NAC en el tratamiento de los síntomas principales de conductas adictivas de búsqueda de recompensa, como el juego (Grant, Kim, & Odlaug, 2007).

En otro ensayo clínico doble ciego, un grupo de veintiocho personas con dependencia a nicotina y juego patológico fueron asignados al azar a la administración de N-acetilcisteína o placebo durante doce semanas y seguidos posteriormente durante tres meses. Los resultados primarios fueron el test de Fagerström para la dependencia de la nicotina y la adaptación al juego patológico de la Escala Obsesivo-Compulsivo de Yale-Brown (PG-YBOCS). Durante las primeras seis semanas, hubo un beneficio significativo del tratamiento con N-acetilcisteína versus placebo en la prueba de Fagerström para las puntuaciones totales de dependencia a nicotina. Después de las seis primeras semanas, todos los sujetos se beneficiaron de forma significativa de la desensibilización imaginaria. Durante los tres meses de seguimiento, hubo un beneficio adicional significativo para la N-acetilcisteína versus placebo en las medidas de gravedad de la PG-YBOCS (Grant et al., 2014).

En un reciente trabajo, se revisa la literatura actual existente en relación a fármacos que actúan modulando la neurotransmisión glutamatérgica en juego patológico. Se recogieron un total de diecinueve ensayos clínicos y series de casos que utilizaban fármacos glutamatérgicos (N-acetilcisteína, memantina, amantadina, topiramato, acamprosato, baclofeno, gabapentina, pregabalina y modafinilo) y fueron presentados para dilucidar su eficacia en los comportamientos de juego y en algunas dimensiones clínicas relacionadas con el juego patológico (craving, abstinencia y síntomas cognitivos). Esta revisión concluye que la manipulación de la neurotransmisión glutamatérgica parece ser prometedora en el desarrollo de agentes terapéuticos para el tratamiento de trastornos de juego (Pettorruso et al., 2014). Es decir, los datos preliminares sugieren que los fármacos

glutamatérgicos son superiores al placebo en el tratamiento del juego patológico (Bullock & Potenza, 2012).

2.3.2.2.6. *GABA*

El ácido γ -aminobutírico (GABA) es el principal neurotransmisor inhibitor cerebral, participando en los microcircuitos de interneuronas y la señalización a largo plazo de los circuitos corticoestriatales (Schuemann et al., 2013). Los datos sugieren que los antagonistas de los receptores opioides median su acción terapéutica en el tratamiento de trastornos adictivos a través de la modulación del sistema gabaérgico que da entrada a las neuronas de dopamina de la vía mesolímbica (Kim & Grant, 2001). Así, el GABA mediante la inhibición de las neuronas que liberan dopamina, puede bloquear los aspectos gratificantes de la adicción (Vlachou & Markou, 2010).

Los fármacos gabaérgicos han mostrado resultados prometedores en el tratamiento de las adicciones (Kampman et al., 2004; Shoptaw et al., 2003; Winhusen et al., 2007). Por todo lo anterior, se ha supuesto que la modulación del sistema gabaérgico podía desempeñar un papel en los impulsos, el craving y la sensación de disfrute que se observa en el comportamiento del juego patológico (Addolorato et al., 2009). Sin embargo, en el ensayo clínico de Dannon y cols. (Dannon et al., 2011), el baclofeno y el acamprosato (agonistas de los receptores GABA-B) no resultaron eficaces en el tratamiento de los jugadores patológicos.

En un estudio se determinaron los niveles de GABA en LCR en un grupo de jugadores patológicos y otro de controles sanos. En comparación con los controles, los jugadores patológicos hombres, mostraron mayores concentraciones de GABA. Dichos niveles elevados de GABA en los jugadores patológicos estarían en conformidad con una acción inhibitor compensatoria sobre las neuronas noradrenérgicas. Los resultados obtenidos están en línea con una función alterada del sistema gabaérgico en el juego patológico (Nordin & Sjödin, 2007).

2.3.2.2.7. *ENDOCANNABINOIDE*

Los endocannabinoides son sustancias derivadas de lípidos que se encuentran principalmente en los ganglios basales y desempeñan un papel importante en la regulación de la función sináptica y la plasticidad en el cuerpo estriado principalmente a través de acciones sobre los receptores cannabinoides de tipo 1 (CB1) (Lovinger & Mathur, 2012).

Por otro lado, en una reciente revisión de la literatura que evalúa el papel del sistema endocannabinoide en la adicción, sugiere que la alteración en la señalización en dicho sistema durante el proceso de adicción a drogas, conduce a la activación microglial y a la neuroinflamación. Sin embargo, sigue siendo incierto si estos cambios están asociados causalmente o coincidentemente con la adicción, siendo necesario ampliar el estudio en este campo (Rodrigues et al., 2014).

En otra revisión, se examina el posible papel del sistema endocannabinoide en la modulación de comportamientos que como el juego, activan los circuitos de recompensa del cerebro. También se discuten los efectos de la manipulación farmacológica del sistema endocannabinoide en el juego patológico, haciéndose evidente la escasez de literatura al respecto (Fattore et al., 2010).

2.3.2.3. NEUROIMAGEN

La acción común de las drogas de abuso estimulando la neurotransmisión de dopamina a nivel mesolímbico es la piedra angular del concepto moderno del sistema de recompensa del cerebro (Wise, 2004). La fisiopatología dentro de este sistema también se ha convertido en fundamental para el trastorno de los juegos de azar, a pesar de que los matices en éste no están claros (Clark, 2014).

Una fructífera línea de investigación ha utilizado imágenes de resonancia magnética funcional para examinar la actividad neuronal durante el procesamiento de la recompensa y las tareas de toma de decisiones, donde la circuitería que subyace en voluntarios sanos está razonablemente bien delineada (Liu, Hairston, Schrier, & Fan, 2011). Los estudios de resonancia magnética funcional en jugadores patológicos, describen anomalías consistentes en zonas clave de este circuito, como el cuerpo estriado, la corteza prefrontal medial, amígdala e ínsula, en comparación con controles sanos. Sin embargo, algunos experimentos apuntan a la hipoactividad dentro de este sistema (de Ruiter et al., 2009; Reuter et al., 2005), que estarían en consonancia con un sistema de recompensa deficitario que conllevaría a la implicación continua en comportamientos de riesgo en búsqueda de estimulación (Hommer, Bjork, & Gilman, 2011; Leyton & Vezina, 2012; Murch & Clark, 2015); mientras que otros hacia la hiperactividad de estas regiones (Chase & Clark, 2010; van Holst, Veltman, et al., 2012), lo que implicaría una sensibilización del sistema de recompensa (Murch & Clark, 2015).

Así, por un lado tenemos que en el estudio de Reuter y cols. se observó una disminución de la actividad en la corteza prefrontal ventromedial y el cuerpo estriado ventral de ludópatas frente a controles sanos y además esta reducción se correlacionaba significativamente con la gravedad del problema de juego (Reuter et al., 2005). Los autores interpretaron estos hallazgos en base a la hipótesis de un sistema de recompensa deficitario, aplicada también a la adicción a sustancias. Los jugadores pueden estar motivados para jugar, para de esta forma estimular un sistema de recompensa que presenta *per se*, una baja actividad (Bowirrat & Oscar-Berman, 2005). Ruiter y cols. replicaron estos hallazgos objetivando una hipoactivación de la corteza prefrontal ventrolateral en respuesta tanto a ganancias como pérdidas monetarias (de Ruiter et al., 2009). En conjunto, estos hallazgos sugieren que existe una menor activación del estriado ventral durante las fases de anticipación del procesamiento de la recompensa (Potenza, 2008).

Por otro lado, en un estudio que utiliza tareas de elección probabilística para definir el procesamiento de anticipación (el giro de una ruleta de la fortuna), los jugadores patológicos mostraron una mayor actividad en el cuerpo estriado dorsal, durante la anticipación de grandes recompensas en comparación con recompensas menores. En el estriado dorsal y la corteza orbitofrontal de jugadores patológicos, también se observó un mayor grado de activación en relación con el valor esperado de las ganancias (van Holst, Veltman, et al., 2012). Sin embargo, utilizando una versión modificada de la tarea de incentivo monetario temporal, para separar el procesamiento anticipatorio de los relacionados con la obtención de ganancias, se observaron reducciones de señal en el mismo circuito frontoestriatal tanto en la anticipación como en la obtención de ganancias, en jugadores patológicos (Balodis et al., 2012).

Aunque todos estos resultados parecen desafiar la reconciliación, apoyando posiciones teóricas contrapuestas (la deficiencia de recompensa frente a la sensibilización) (Limbrick-Oldfield, van Holst, & Clark, 2013), hay que señalar que la literatura sobre el procesamiento en drogadicción muestra una inconsistencia similar (es decir, informes de hiperactividad o hipoactividad en las mismas regiones) (Hommer et al., 2011).

Cabe señalar que algunas de estas discrepancias pueden deberse también a cuestiones técnicas, ya que los estudios de resonancia magnética funcional en el juego, han utilizado tareas abstractas sin estímulos habituales asociados o incluso sin recompensas monetarias reales, lo cual influye notablemente en la toma de decisiones de un jugador. A continuación describo dos estudios que apoyan ésto. El primer estudio, de Sescousse y cols. (2013) modificó la clásica tarea de incentivo monetario (Knutson, Adams, Fong, & Hommer, 2001). Comparó las respuestas neuronales a beneficios económicos y a una recompensa natural (imágenes eróticas) en jugadores patológicos, y de acuerdo con esta hipótesis, se observó hiporreactividad para las señales eróticas, que contrastaban con la hiperreactividad a los beneficios financieros. La misma interacción también se expresó en el cuerpo estriado ventral, que mostró hipoactividad a las señales eróticas. La corteza orbitofrontal en los pacientes con trastorno de juego mostró una respuesta más fuerte a las recompensas monetarias. El mensaje importante de este trabajo es que las adicciones pueden estar asociadas a un desequilibrio entre los diferentes tipos de recompensa (Sescousse et al., 2013), y que la compatibilidad de la relación entre la tarea de recompensa con el producto abusado, determinará críticamente los cambios en el sistema de recompensa del cerebro (Leyton & Vezina, 2012). El segundo estudio investigó el impacto de estímulos relacionados con el juego (conceptualizados como estímulos condicionados Pavlovianos) en la toma de decisiones en el trastorno de juego (Miedl, Büchel, & Peters, 2014). Este estudio objetivó que en los jugadores patológicos, el descuento temporal puede incrementarse aún más por la presencia de estímulos relacionadas con el juego que se categorizaron como de alto y bajo craving y se presentaron visualmente durante la realización de la tarea. Al mismo tiempo se obtuvieron imágenes de resonancia magnética funcional, que revelaron una correlación positiva entre los estímulos de bajo craving y el valor de la señal en mesencéfalo y el cuerpo estriado

ventral. Esos valores se invirtieron con los estímulos de alto craving. Estos resultados apoyan igualmente la idea de que la presencia de estímulos relacionados con la adicción al juego modulan los valores de señal del estriado (Leyton & Vezina, 2013) y pueden aumentar el comportamiento impulsivo (Dixon, Jacobs, & Sanders, 2006). Durante mucho tiempo se ha observado que los pensamientos irracionales sobre la oportunidad y la habilidad mostrada por los individuos con trastorno de juego, se agravan enormemente, y tal vez incluso se restringen al juego real (Clark, 2010), y se espera una gran cantidad de trabajos adicionales mediante el diseño de Meidl y cols.

Por supuesto, la resonancia magnética funcional sólo proporciona una medida indirecta de la neurotransmisión de dopamina. Para cuantificarla de forma más directa, se ha utilizado la tomografía por emisión de positrones (PET) con radioligandos de dopamina. Basándose en el trabajo de Volkow y otros que muestran una gran reducción de la disponibilidad del receptor D2 estriatal en diferentes grupos de usuarios de sustancias (Fehr et al., 2008; Martinez et al., 2004; Volkow et al., 2007), cuatro trabajos recientes han examinado este marcador en pacientes con juego patológico primario (es decir, sin Parkinson asociado) (Boileau et al., 2013; Clark, Stokes, et al., 2012; Joutsa et al., 2012; Linnet et al., 2011). Cada uno de estos estudios no encontró diferencias significativas entre grupos respecto a la unión de racloprida (antagonista de los receptores D2), aunque se observaron una serie de efectos correlacionados con el grado de unión, lo que sugiere que la neurotransmisión dopaminérgica es relevante para la enfermedad. Por ejemplo, basalmente, la unión a los receptores D2 en estriado se relacionó negativamente con rasgos de impulsividad (Clark, Stokes, et al., 2012). Con el uso de un radioligando alternativo, el PHNO con preferencia por los receptores D3, se observó una correlación positiva entre la unión de éste en la sustancia negra y la gravedad del problema de juego (Boileau et al., 2013). Dos de estos estudios miden, además, la extensión de la liberación de dopamina (es decir, el desplazamiento de racloprida) inducida por una tarea de juego. De nuevo, no se encontró diferencia con los controles, pero sí, una correlación positiva con la excitación subjetiva (Linnet et al., 2011) y la severidad del juego (Joutsa et al., 2012).

En un estudio que utilizó la resonancia magnética funcional para cuantificar cómo la representación cerebral de la recompensa varía en función de su demora (es decir, descuento temporal) o del nivel de incertidumbre (es decir, descuento por probabilidad), se encontró que los jugadores patológicos mostraron representaciones más fuertes en el estriado ventral durante el descuento temporal (así como, preferencia por recompensas inmediatas), pero representaciones más débiles en la misma región durante el descuento por probabilidad (donde demostraban una menor aversión al riesgo) (Miedl, Peters, Buchel, & Büchel, 2012).

En juego patológico dos estudios no pudieron detectar diferencias significativas en el volumen de materia gris en comparación con controles, utilizando morfometría basada en voxel (técnica de análisis en neuroimagen que permite la investigación de diferencias

focales en la anatomía del cerebro, usando una aproximación estadística paramétrica) (Joutsa et al., 2011; van Holst et al., 2012).

Utilizando imágenes de tensor de difusión para comparar la integridad de la materia blanca de los jugadores patológicos con los controles sanos, no sólo se ha observado una generalizada reducción de la integridad de la materia blanca (Joutsa et al., 2011), sino también una reducción de la integridad del cuerpo calloso (Yip et al., 2013). Tales diferencias estructurales podrían representar ya sea una susceptibilidad premórbida, o reflejar los cambios neuroadaptativos resultantes de la conducta de juego crónica.

Un meta-análisis reciente de la neuroimagen asociada al procesamiento de la recompensa en pacientes con adicciones conductuales, reveló un aumento de la activación en áreas que incluían el giro frontal inferior, cortex cingulado posterior, cortex paracingulado y amígdala, así como una disminución de la activación de hipocampo, giro parietal inferior y giro postcentral (García-García et al., 2014).

Asimismo, en una revisión sistemática de neuroimagen asociada al control inhibitorio en juego patológico (Luijten et al., 2014) se incluyeron dos estudios interesantes. En uno de ellos, las personas con juego patológico en comparación con controles sanos, mostraron una reducción de la activación de la corteza prefrontal dorsomedial durante la realización de una tarea de señal de parada, aunque la realización de dicha tarea no fue peor en los jugadores patológicos (de Ruiter et al., 2012). El otro estudio comparó jugadores patológicos con controles sanos utilizando una tarea Go/No-Go realizada en diferentes contextos (asociada a señales de juego y neutras). En el contexto de señales neutras, no se observaron diferencias con el grupo control en la realización de la tarea, y los jugadores patológicos mostraron una mayor activación de la corteza prefrontal dorsolateral bilateral y del córtex cingulado anterior. Sin embargo, en el contexto de señales de juego, los jugadores patológicos realizaron mejor la tarea Go/No-Go y mostraron una menor activación de la corteza prefrontal dorsolateral bilateral y del córtex cingulado anterior en comparación con los controles (van Holst et al., 2012). Por ello, se concluyó que un contexto relacionado con el juego parece facilitar la inhibición de respuesta en individuos que sufren ludopatía respecto a controles, como se indica por una mayor precisión al realizar las tareas de inhibición de respuesta durante la exposición a señales de juego en jugadores patológicos y la actividad cerebral disminuida en la corteza prefrontal dorsolateral y el cortex cingulado anterior (Luijten et al., 2014).

2.3.3. INTEGRACIÓN DE BASES COGNITIVAS Y NEUROBIOLÓGICAS

Varios trabajos han comenzado a investigar los sustratos neurobiológicos de diversas distorsiones cognitivas relacionadas con la conducta de juego, que como hemos visto previamente parecen estar aumentadas en los jugadores (Clark, 2010).

La mayoría de las formas de juego ofrecen “casi victorias”, es decir, resultados que se perciben como de haber estado cerca de la victoria, pero que son en realidad pérdidas

objetivas (Côté et al., 2003; Kassinove & Schare, 2001). A pesar de su condición objetiva de pérdidas, las “casi victorias” han demostrado de forma fiable que aumentan las señales neuronales en el circuito de recompensa cerebral, en comparación con las pérdidas completas. Una región que es particularmente sensible a este efecto es la ínsula anterior (Clark et al., 2009). El papel exacto que la ínsula desempeña durante el juego sigue siendo desconocido. Una de sus funciones principales parece estar implicada en la interocepción (detección de estímulos o sensaciones que provienen de los órganos internos del cuerpo humano, como las vísceras, y que nos dan información acerca de las mismas). Es pertinente que el juego provoca una intensa activación fisiológica (Anderson & Brown, 1984; Meyer et al., 2004). De hecho, las “casi victorias” condujeron a una descarga fásica excitatoria en tareas de máquina tragaperras (Clark, Crooks, et al., 2012).

Utilizando una tarea que simula las máquinas tragaperras, se vio que las “casi victorias” aumentaron el deseo subjetivo de jugar, y reclutaron circuitos neuronales solapados (en el cuerpo estriado ventral y la ínsula anterior) con los de las ganancias de premios (Clark et al., 2009). Utilizando la misma tarea en un grupo de jugadores habituales, la respuesta del cerebro medio a las “casi victorias” se correlacionó con la gravedad del juego (Chase & Clark, 2010), lo que sugiere que esta distorsión puede estar aumentada en los jugadores patológicos.

Poco se sabe acerca de las estructuras neuronales que podrían participar en la transición del juego exploratorio a la conducta adictiva que se ve en los jugadores con problemas. Utilizando imágenes de resonancia magnética funcional se examinaron formalmente los procesos de aprendizaje dentro de un juego de máquinas tragaperras, con un grupo de participantes que practicaban el juego extensivamente y un segundo grupo que jugaba sin práctica. Los grupos con experiencia mostraron una reducida actividad en el estriado y la amígdala al ganar el premio, en combinación con una mayor actividad durante el giro de los carretes. Los rasgos de impulsividad aumentaron las señales positivas en el estriado ventral y amígdala después de ganar un premio, lo que podría aumentar el valor de la recompensa de los resultados exitosos, pero, al mismo tiempo, modularon las consecuencias motivacionales aversivas de los resultados de las “casi victorias”, disminuyendo las señales positivas evocadas tras dichas experiencias. Por lo tanto, la impulsividad se asocia con la codificación divergente dopaminérgica en experiencias ganadoras y de “casi victorias”. Estos últimos hallazgos son complejos, e indican que las “casi victorias” no funcionan simplemente como “mini victorias” que activan los circuitos de refuerzo para señalar el éxito inminente de un juego. Si lo hicieran, la impulsividad habría aumentado las señales positivas evocadas por su presentación, tal como lo hizo para los resultados de ganar (Shao, Read, Behrens, & Rogers, 2013).

Comparando predicciones basadas en la “falacia del jugador” y otras basadas en un modelo de aprendizaje por refuerzo, un estudio de resonancia magnética funcional informó que el estriado dorsal distingue estas estrategias de elección (Jessup & O’Doherty, 2011). Otros trabajos han implicado a la corteza prefrontal lateral en la

regulación de estos mecanismos, de tal manera que la estimulación a través de corriente directa sobre esta región, aumentó la “falacia del jugador” (Xue et al., 2012). No está claro si existen paralelismos con estas distorsiones en la adicción a drogas, y debe tenerse en cuenta que estos paradigmas, hasta la fecha, se han validado principalmente en no jugadores, y en gran parte no han sido explorados en jugadores patológicos (Clark, 2014).

En este sentido, la ínsula está emergiendo como desempeñando un papel específico en estas distorsiones de juego. Un reciente estudio neuropsicológico encontró que pacientes con lesiones cerebrales que afectaban a la ínsula fueron insensibles a los efectos de las “casi victorias” en tareas de máquinas tragaperras y no mostraron la “falacia del jugador” en predicciones secuenciales de un juego de ruleta en comparación con grupos que incluían lesiones en la corteza prefrontal ventromedial y la amígdala (Clark et al., 2014). Además los niveles aumentados de estas cogniciones en jugadores patológicos parecen estar relacionadas con un mayor descuento temporal (Michalczuk et al., 2011), por lo tanto, esto a su vez puede estar respaldado por un excesivo reclutamiento en la ínsula.

En relación a la distorsión cognitiva de “ilusión de control”, un reciente estudio de neuroimagen funcional mostró que las respuestas en estriado ventral a resultados de ganancias fueron mayores después de una decisión inicial entre dos teclas posibles de respuesta, incluso cuando la elección se asoció al éxito por puro azar (Leotti & Delgado, 2014). Otro estudio utilizó una manipulación de control, es decir, la elección del participante entre tres apuestas fue aprobada o vetada por un ordenador, observándose que la corteza prefrontal medial y el cortex cingulado posterior eran sensibles a la “ilusión de control”, mientras que regiones del cuerpo estriado no lo eran (Kool, Getz, & Botvinick, 2013). En un experimento anterior de Tricomi y cols. (Tricomi, Delgado, & Fiez, 2004) se dijo a los voluntarios que la elección entre derecha o izquierda cambiaría la probabilidad de ganar o perder (lo que no era cierto), observando que cuando coincidía la ganancia económica con el hecho de haber elegido entre derecha o izquierda se activaba el estriado dorsal.

2.4. IMPULSIVIDAD EN EL JUEGO PATOLÓGICO

La impulsividad, como ya he explicado previamente, es un constructo multidimensional complejo que se asocia a numerosos trastornos mentales (Sharma, Markon, & Clark, 2014), siendo una de las características principales del juego patológico y de las adicciones en general (Brevers et al., 2012; Choi et al., 2014; Fuentes et al., 2006; Hwang et al., 2012; Kräplin, Bühringer, et al., 2014; Lawrence, Luty, Bogdan, Sahakian, & Clark, 2009a; Marazziti et al., 2014; Robbins & Clark, 2015).

El constructo de la impulsividad abarca rasgos de la personalidad, componentes cognitivos y conductuales e implica diferencias individuales normales y anormales, con consecuencias de diversa gravedad (Hodgins & Holub, 2015), existiendo actualmente poco consenso sobre la definición general y sus posibles componentes (Sharma et al.,

2014). Sin embargo, se desprende de la investigación general en este campo, la presencia de dos o más componentes básicos (Fineberg et al., 2014).

Dos de las principales dimensiones de la impulsividad propuestas por diferentes autores tras la revisión de múltiples estudios que tenían el objetivo concreto de diseccionar la impulsividad en diferentes dominios, son: el comportamiento impulsivo que parece reflejar la capacidad comprometida para inhibir conductas inapropiadas (acción impulsiva o “*impulsive action*”) y una tendencia a tomar decisiones que conduzcan a resultados inmediatos subóptimos o indebidamente arriesgados (elección impulsiva o “*impulsive choice*”) (Dalley et al., 2011; Jentsch et al., 2014; Reynolds et al., 2008). A nivel neurobiológico, estos dominios, pueden reflejar la participación preferencial de circuitos cortico-estriatales dorsales y ventrales respectivamente (Potenza & Taylor, 2009).

Gullo y cols. (Gullo, Loxton, & Dawe, 2014), recientemente revisaron la amplia literatura que examina los rasgos de personalidad y los aspectos cognitivos y conductuales de la impulsividad en los trastornos por uso de sustancias. Advirtieron contra la excesiva dependencia del análisis factorial y argumentaron que cada vez es mayor la evidencia que apoya la presencia de dos procesos principales interconectados entre sí (Tabla 2.4.1.):

- El primero consiste en una aumentada tendencia, o impulso de aproximación a las drogas. Se conceptualiza como sensibilidad a la recompensa y búsqueda de sensaciones a nivel de rasgo de la personalidad y como descuento temporal y elección impulsiva (“*impulsive choice*”) a nivel cognitivo y conductual (Gullo et al., 2014; Hodgins & Holub, 2015). A nivel neurofisiológico se ha relacionado con la participación preferencial de circuitos cortico-estriatales ventrales (Potenza & Taylor, 2009) y del sistema límbico (amígdala y núcleo accumbens) (Bechara, 2005; Jentsch & Taylor, 1999).
- El segundo implica una reducción de la capacidad para inhibir este comportamiento de aproximación. Se conceptualiza como acto impulsivo o “*rash impulsiveness*” a nivel de rasgo de la personalidad y como acción impulsiva (“*impulsive action*”), desinhibición motora e impulsividad de respuesta, con tendencia a responder rápida o precipitadamente, a nivel cognitivo y conductual (Gullo et al., 2014; Hodgins & Holub, 2015). A nivel neurofisiológico se ha relacionado con circuitos cortico-estriatales dorsales (Potenza & Taylor, 2009) con la participación de la corteza prefrontal dorsolateral, ventromedial y corteza cingulada anterior (Bechara, 2005; Jentsch & Taylor, 1999).

Tabla 2.4.1. Distintos componente de la impulsividad en el abuso de sustancias (modificado de Gullo et al., 2014).

	↑ IMPULSO DE APROXIMACIÓN	↓ CONTROL INHIBITORIO
(Dawe & Loxton, 2004)	Sensibilidad a la recompensa	<i>Rash impulsiveness</i>
(Steinberg et al., 2008)	Búsqueda de sensaciones	Impulsividad
(de Wit & Richards, 2004)	Descuento temporal	Desinhibición motora
(Bari & Robbins, 2013)	Elección impulsiva	Acción impulsiva
(Antoine Bechara, 2005)	Sistema impulsivo (estriado, amígdala)	Sistema del CPF (CPFVM, CPFDL, CCA, ínsula)
(Jentsch & Taylor, 1999)	Sistema límbico (núcleo accumbens, área tegmental ventral, amígdala)	Sistema cortical frontal
CPF: cortex prefrontal, CPFVM: cortex prefrontal ventromedial, CPFDL: cortex prefrontal dorsolateral, CCA: cortex cingulado anterior.		

Sin embargo, es importante no simplificar en exceso la distinción hecha entre los componentes neurofisiológicos y del comportamiento entre la sensibilidad a la recompensa y la *rash impulsiveness*. Los procesos neurológicos y del comportamiento que subyacen a cada rasgo no parecen funcionar de forma aislada, y al igual que con las medidas de rasgo, evaluadas a través de cuestionarios de auto-informe, sería de esperar que se superpongan y muestren cierta correlación (Gullo y Dawe, 2008).

Otros autores han identificado una subdivisión similar de la impulsividad en estos dos factores (Grant & Chamberlain, 2014; Kräplin, Bühringer, et al., 2014). Sin embargo, otra conceptualización influyente de la impulsividad resultó de la línea de trabajo de Whiteside y Lynam (Whiteside & Lynam, 2001), que describe un modelo de cuatro factores (UPPS), que posteriormente se extendió a cinco factores (UPPS+P) (Cyders et al., 2007): urgencia negativa (medida de la tendencia a actuar precipitadamente en respuesta a estados afectivos negativos), urgencia positiva (medida de la tendencia a actuar precipitadamente en respuesta a estados afectivos positivos), búsqueda de sensaciones, falta de premeditación y falta de perseverancia.

Los factores de búsqueda de sensaciones y falta de premeditación son similares respectivamente a la elección impulsiva y a los procesos de respuesta inhibitoria, y Gullo y cols. (Gullo et al., 2014) sostuvieron que la urgencia negativa y positiva también eran aspectos del proceso inhibitorio. En cambio, la falta de perseverancia, parece ser un constructo separado, no identificado en el modelo de dos factores, señalando que ésta no está firmemente ligada al abuso de sustancias (Gullo et al., 2014), aunque la evidencia de apoyo es limitada (Hodgins & Holub, 2015).

Esta falta de consenso sobre los componentes de la impulsividad se extiende al área del juego patológico, dónde estudios neurocognitivos recientes han explorado las diferentes formas o componentes de la impulsividad (Robbins & Clark, 2015). Con el fin de avanzar

en el campo, sería importante alcanzar una comprensión más detallada de la estructura de la impulsividad en el juego patológico (Sharma et al., 2014).

Grant y Chamberlain (Grant & Chamberlain, 2014) compararon recientemente la investigación que evalúa elementos cognitivos y conductuales de la impulsividad en el consumo de sustancias y las adicciones comportamentales, incluyendo el juego patológico. La revisión utilizó una conceptualización de dos factores, similar al de Gullo y cols. (Gullo et al., 2014), y llegó a la conclusión de que existe un considerable solapamiento entre los sustratos cognitivos y neuronales del consumo de sustancias y las adicciones comportamentales. Así, la impulsividad es un marcador compartido que parece reflejar la predisposición a desarrollar una gama de trastornos adictivos, incluyendo trastorno de juego (Lejuez et al., 2005).

Aunque hay algunas inconsistencias, en los jugadores patológicos se altera tanto la acción impulsiva como la elección impulsiva en comparación con controles sanos. Esto está en línea con una serie de estudios que informaron del deterioro del rendimiento de la inhibición de respuesta (Kertzman et al., 2008; Odlaug et al., 2011; Roca et al., 2008) y la tasa más alta de descuento por demora (Alessi & Petry, 2003; Brevers et al., 2012; Dixon & Holton, 2009; Dixon, Marley, & Jacobs, 2003; Kräplin, Dshemuchadse, et al., 2014; Miedl et al., 2012; Petry, 2001, 2012; Stea, Hodgins, & Lambert, 2011) en los jugadores patológicos.

Sin embargo, hacen falta más estudios prospectivos que identifiquen si estas deficiencias son anteriores al desarrollo del trastorno de juego (Grant & Chamberlain, 2014). Aunque los pocos que hay, proporcionan la prueba más convincente de la vulnerabilidad premórbida, y apuntan hacia la presencia de rasgos de impulsividad y bajo autocontrol ya desde la infancia, que predicen el desarrollo posterior de problemas con el juego (Auger et al., 2010; Dussault et al., 2011; Pagani et al., 2009; Shenassa et al., 2012; Slutske et al., 2005; Slutske et al., 2012; Vitaro et al., 1999).

Una elevada elección impulsiva ha sido identificada en un estudio realizado en jugadores patológicos y controles sanos (Petry, 2001). Este estudio evaluó las tareas de descuento por demora en jugadores patológicos y un grupo control. Los jugadores se dividieron en aquellos con y sin trastornos por uso de sustancias comórbido. Los resultados obtenidos mostraron que los jugadores patológicos descuentan el valor de las recompensas demoradas en mayor proporción que los controles, y los jugadores con trastornos por uso de sustancias descontaron el valor de las recompensas en tasas más altas que los jugadores que no abusan de sustancias (Petry, 2001).

En otro estudio, la elección impulsiva en una tarea de descuento temporal, fue mayor en jugadores patológicos que en un grupo de consumidores de cocaína (Albein-Urios et al., 2012).

Asimismo, los resultados de varios estudios mostraron asociación entre la incapacidad para tolerar la demora a la recompensa y la gravedad del problema de juego (Alessi & Petry, 2003; Ciccarelli et al., 2016), en contraste con los resultados de otros estudios (De Wilde et al., 2013; Madden, Petry, & Johnson, 2009; Miedl et al., 2012; Petry, 2001, 2012).

La investigación reciente en adolescentes con juego problemático y no problemático, señala que el descuento temporal es uno de los predictores más fuertes de problemas de juego (Cosenza & Nigro, 2015).

Estudios previos indicaron que la propensión al riesgo se asocia con problemas con el juego, además, el nivel de la asunción de riesgos monetaria parece estar exacerbado por una exposición continua a actividades de juego (Ladouceur, Mayrand, & Tourigny, 1987).

En otro estudio en una muestra reducida de universitarios, se observó que los jugadores patológicos descuentan el valor de recompensas probabilísticas de forma significativamente menos pronunciada que los controles sanos, y eso a su vez se correlacionó con puntuaciones más elevadas en la *South Oaks Gambling Screen* (SOGS) (Madden et al., 2009).

La asunción de riesgos y el descuento temporal parecen estar asociados con la tendencia a ignorar las consecuencias futuras de un comportamiento (Whiteside et al., 2005).

Los estudios de acción impulsiva en juego patológico han sido menos consistentes. Así, en un reciente meta-análisis (Smith et al., 2014), se encontraron diferencias en la realización de tareas SSRT entre jugadores patológicos y controles, apoyando la presencia de déficits inhibitorios en este trastorno. En un estudio no se detectaron alteraciones en las tareas de señal de parada en jugadores problema (Lawrence et al., 2009a) y en un segundo estudio vieron que cualquier déficit a ese nivel, dependía de la comorbilidad con TDAH (Rodríguez-Jimenez et al., 2006). Una posible interpretación es que los déficit en la inhibición de respuesta sólo están presentes en un subconjunto de los jugadores patológicos; en este sentido, Blaszczynski y Nowers (2006) con su influyente “Pathways Model” (modelo de diferentes vías), apuntan hacia un subgrupo con impulsividad antisocial, TDAH comórbido y secuelas neuropsicológicas de un síndrome disejecutivo.

Estudios que comparan jugadores patológicos con controles sanos en el *Stop Signal Test* (SST) han encontrado asociación entre los jugadores y el deterioro de rendimiento en estas pruebas que evalúan el control de la inhibición de respuestas o la acción impulsiva (Brevers et al., 2012; Odlaug et al., 2011).

Dos estudios que comparan medidas de elección impulsiva y acción impulsiva encuentran que la acción impulsiva (en la tarea señal de parada), sólo estaba alterada en el grado más severo del juego patológico, mientras que la elección impulsiva estaba sensiblemente

incrementada tanto en la situación subclínica como en el diagnóstico completo (Brevers et al., 2012; Leeman & Potenza, 2011).

En otro estudio, rasgos de impulsividad y elección impulsiva en la tarea de juego de Iowa, también predijo abandonos de tratamiento en jugadores patológicos, mientras que la acción impulsiva en el test de Stroop y tareas de inhibición ejecutiva como el test de Winsconsin, no lo hizo (Alvarez-Moya et al., 2011).

Otro estudio reciente de Ciccarelli y cols. (2016) examinó experimentalmente en una muestra de jugadores patológicos y controles sanos, las preferencias de recompensa en condiciones de incertidumbre utilizando el *Ballon Analogue Risk Task* (BART) para evaluar la asunción de riesgos y la incapacidad para tolerar la demora en la recompensa con una tarea específica de descuento temporal. Se administraron también la South Oaks Gambling Screen, la escala de impulsividad de Barratt (BIS-11) y la escala de consideración de las consecuencias futuras (CFC-14). Los análisis revelaron que en comparación con los controles sanos, los jugadores eran más propensos al riesgo en el BART, y reportaron niveles elevados de impulsividad y mayores tasas de descuento. Se observó que todas las medidas se correlacionaron con la gravedad del juego y hubo una fuerte correlación entre la BIS-11, CFC-14 y el BART.

La asociación entre el juego y los rasgos de impulsividad se ha estudiado más extensamente que la relación con los componentes cognitivos y conductuales de la impulsividad. Un gran grupo de estudios ha demostrado una asociación transversal positiva entre las medidas de cuestionarios auto-administrados de impulsividad y la participación en juegos de azar y juego patológico en poblaciones clínicas (Albein-Urios et al., 2012; Billieux et al., 2012; Hwang et al., 2012; Ledgerwood & Petry, 2010; Michalczuk et al., 2011; Whiteside et al., 2005) y poblaciones no clínicas (Cyders & Smith, 2008; Estevez et al., 2015; Marmurek et al., 2015). Sólo una minoría de los estudios no ha logrado encontrar una relación significativa (Lejoyeux, Feuché, Loi, Solomon, & Adès, 1998; Petry, 2001).

Kräplin y cols. (Kräplin, Bühringer, et al., 2014) realizaron un análisis factorial exploratorio en un grupo mixto de personas en búsqueda de tratamiento (juego patológico, trastorno por consumo de alcohol, Síndrome de Tourette) y otro grupo de controles sanos. Utilizando una batería de pruebas, principalmente conductuales y neuropsicológicas (*Iowa Gambling Task, Card Playing Task, Stop Signal Reaction Time Task, Stroop Task, Tower of London*), que evalúan la impulsividad y la función ejecutiva, junto con la escala auto-administrada de impulsividad de Barratt (BIS-11), encontraron cuatro factores. Esos factores fueron: la percepción subjetiva de la impulsividad mediante escalas auto-administradas, la elección impulsiva, la impulsividad motora y la respuesta predominante impulsiva. Se observó que el grupo de jugadores patológicos difería significativamente de los controles sanos en todas las dimensiones de la impulsividad. Estos resultados están de acuerdo con los modelos más recientes de juego patológico (y conductas adictivas en general), que asumen un desequilibrio de las redes cerebrales

implicadas en el sistema de recompensa y el control inhibitorio (Bechara, 2003; Bühringer et al., 2008; Goldstein & Volkow, 2011; Goschke, 2014; Redish et al., 2008). Las puntuaciones de los factores no difirieron entre el grupo con dependencia de alcohol y el de juego patológico. Esto apoya los modelos que asumen una vulnerabilidad compartida entre los diferentes comportamientos adictivos (Shaffer et al., 2004). Sin embargo, sí se encontró una mayor elección impulsiva en los jugadores patológicos en comparación con el grupo con Trastorno de Gilles de la Tourette. En resumen, estos resultados sugieren que las alteraciones en los procesos de control cognitivo y la resultante respuesta prepotente e impulsividad motora, pueden ser la base de diversos trastornos de externalización, incluyendo los trastornos por usos de sustancias y trastornos del neurodesarrollo como el TDAH o el Gilles de la Tourette (Goschke, 2014; Moeller, Barratt, et al., 2001; Robbins, Gillan, et al., 2012). Por el contrario, los cambios en los procesos de valoración con una sobrevaloración de las recompensas inmediatas y una devaluación de las futuras recompensas pueden ser específicos de las conductas adictivas (Bechara, 2003; Bühringer et al., 2008; Goldstein & Volkow, 2011; Redish et al., 2008).

Varios estudios han encontrado que características determinadas del cuestionario de impulsividad de Eysenck (EIQ) y de la escala de impulsividad de Barratt (BIS-11) muestran asociaciones significativas con la gravedad del problema de juego. Así, varios estudios correlacionan unas mayores puntuaciones de impulsividad en la EIQ con varias medidas de gravedad del juego, lo que sugiere que este cuestionario puede ser utilizado para distinguir a los jugadores problemáticos de los recreativos (Blanco, Potenza, & Kim, 2009; Ledgerwood & Petry, 2010; MacKillop et al., 2006). Estudios que han utilizado la BIS-11 y SST en juego patológico (JP) han proporcionado resultados diversos, con algunos que identifican asociaciones significativas (Ginley et al., 2014; Goudriaan et al., 2008), mientras que otros no (De Wilde et al., 2013; Lorains et al., 2014). La mayoría de los estudios, sin embargo, encontraron que la impulsividad es generalmente mayor en los pacientes con JP respecto a los controles sanos y otros enfermos, tanto en el SST como en la BIS-11 (Brevers et al., 2012; Choi et al., 2014; Fuentes et al., 2006; Hwang et al., 2012; Kräplin, Bühringer, et al., 2014; Lawrence et al., 2009a; Marazziti et al., 2014).

En un estudio de Leppink y cols. (Leppink, Redden, & Grant, 2016), además de la impulsividad basal evaluada mediante esas pruebas, también se evaluaron las diferencias clínicas entre los jugadores con alta y baja impulsividad utilizando un diseño dicotómico en lugar de evaluar la impulsividad como una variable continua. Curiosamente, ni el EIQ ni el SST tuvieron asociaciones clínicamente significativas con la conducta de juego. Dentro de esta muestra, los jugadores reportaron mayores niveles de impulsividad en los tres factores de la BIS-11 (atencional: 18,79; motora: 26.90; no planeada: 29.94) en relación a la media de diversas muestras de la comunidad (atencional: 16,7; motora: 22,0; no planeada: 23.6) (Stanford et al., 2009). La BIS-11 mostró la asociación más directa con la gravedad clínica en JP. Sin embargo, no todas las subescalas mostraron esta asociación. El factor de impulsividad motora mostró las diferencias más robustas entre los grupos de alta y baja impulsividad, difiriendo en la puntuación total de la *Yale Brown*

Obsessive-Compulsive Scale modified for Pathological Gambling (PG-YBOCS) y *Gambling Symptom Assessment Scale* (GSAS). Esta asociación clínica con la impulsividad motora es particularmente interesante, ya que la SST, otra medida de la impulsividad motora, no mostró asociaciones clínicamente significativas. Una posible explicación para esta aparente contradicción es que la BIS-11 utiliza un cuestionario de auto-informe estándar, mientras que la SST utiliza una tarea neurocognitiva digital para evaluar la impulsividad. Por otra parte, esta discrepancia entre las dos medidas puede indicar que incluso el concepto de "impulsividad motora" es multidimensional. La naturaleza de la SST podría hacer alusión a esta distinción, ya que la SST evalúa supuestamente la inhibición de respuesta motora, mientras que la BIS-11 no especifica el aspecto de impulsividad motora que evalúa. Por otro lado, estos datos sugieren, que la SST es probable que proporcione una evaluación subóptima para la comprensión clínica del JP, lo que puede indicar que la inhibición de respuesta motora es un aspecto menos importante de lo esperado en la impulsividad motora del JP (Leppink et al., 2016). Estos resultados subrayan la importancia de clarificar el conocimiento de los subtipos de impulsividad. Si los investigadores son capaces de concretar la naturaleza específica de la impulsividad en las muestras dadas de pacientes con JP, los médicos pueden ser capaces de diseñar planes de tratamiento adaptados específicamente para manejar los problemas que resulten de esa forma particular de impulsividad. Con este objetivo en mente, puede ser necesario evaluar el valor de las subescalas en esta población específica. La investigación anterior utilizando la BIS-11 para evaluar la impulsividad en pacientes con JP ha sugerido que las preguntas pueden agruparse de manera diferente en esta población (Reid, Cyders, Moghaddam, & Fong, 2014).

La impulsividad se ha implicado como un factor que contribuye en el desarrollo de problemas de juego entre los estudiantes universitarios, pero los intentos para confirmar esta relación han sido inconsistentes. La investigación publicada sobre este tema ha arrojado resultados diversos. Algunos han encontrado que los jugadores adolescentes y adultos son más impulsivos que los controles (Ledgerwood et al., 2009), mientras que otros han encontrado que los jugadores tienen una impulsividad comparable o menor que los controles (Langewisch & Frisch, 1998; Petry, 2001).

En esta línea, un estudio examinó la estructura de la impulsividad evaluada mediante escalas auto-administradas en una muestra de estudiantes universitarios con cierto grado de participación en juegos de azar (Ginley et al., 2014). El análisis factorial reveló una estructura en tres factores. Los factores fueron: la activación conductual (búsqueda de diversión), que se correlacionaban de forma inesperada negativamente con la frecuencia de juego; preferencia por la estimulación, que se correlacionó positivamente con la frecuencia de juego; y el control inhibitorio, que tenía una relación muy débil pero estadísticamente significativa con la gravedad de los problemas de juego. Los autores reconocieron que la baja tasa de juego y problemas con el juego en la muestra, probablemente afectó a la validez y la fiabilidad de los resultados.

En un reciente estudio (Hodgins & Holub, 2015), se examinó también la estructura de la impulsividad en el juego patológico. El análisis de los componentes principales encontró dos factores. El primero fue interpretado como la medida de rasgos impulsivos en general. Este factor se correlacionaba con la severidad del problema de juego, la presencia de comorbilidad de trastornos mentales y uso de sustancias e historia de lesión cerebral. El segundo factor tenía elevadas puntuaciones en las escalas auto-administradas de búsqueda de sensaciones y en las medidas comportamentales de respuesta inhibitoria. Este factor se correlacionaba con la participación general en juegos de azar pero no con indicadores de patología (Hodgins & Holub, 2015). Estos resultados son consistentes con un modelo evolutivo etiológico del juego patológico que sugiere que la búsqueda de sensaciones se relaciona con la participación en el juego pero que los rasgos impulsivos y la lucha contra la enfermedad mental están asociados con el desarrollo de juego patológico.

Este modelo de dos factores difiere un poco de las conceptualizaciones anteriores en el abuso de sustancias que incluyen en el mismo grupo las escalas auto-administradas de impulsividad y los índices de inhibición de respuesta motora evaluados mediante tareas específicas (Gullo et al., 2014).

Raylu & Oei (Raylu & Oei, 2002) también propusieron que la impulsividad y la búsqueda de sensaciones impactan en diferentes fases de los trastornos de juego y propuestas similares se han hecho para el abuso de sustancias (Ersche, Turton, Pradhan, Bullmore, & Robbins, 2010). Es decir, la búsqueda de sensaciones puede estimular a los individuos para iniciar el juego o el consumo de sustancias. Los elementos de riesgo, imprevisibilidad y emoción harían al juego una actividad atractiva para las personas en busca de sensaciones. La impulsividad fue propuesta como el factor que mantiene el juego o el consumo de sustancias a pesar de las pérdidas y otras consecuencias negativas (Hodgins & Holub, 2015).

En el estudio de Hodgins y Holub, el factor rasgo de impulsividad, se correlacionó con la casi totalidad de las variables de comorbilidad, incluyendo el trastorno por consumo de drogas, el TDAH, trastornos del control de impulsos y problemas con el auto-concepto (Hodgins & Holub, 2015). Destacar también que en este estudio ninguno de los dos factores de la impulsividad, se asoció con el funcionamiento ejecutivo evaluado por el Test de clasificación de cartas de Wisconsin (WCST). Esto apoya la idea de que la función ejecutiva es un constructo separado de la impulsividad. Las investigaciones anteriores sobre el papel de la función ejecutiva en el trastorno de juego son en general inconsistentes (Ledgerwood et al., 2012; van Holst et al., 2010) y específicamente en los estudios que utilizan el WCST como medida (Cavedini et al., 2002; Odlaug et al., 2011). En este caso, los individuos realizaron las tareas ligeramente peor que la muestra normal, pero ninguno de los índices del WCST se correlacionó con la severidad del problema de juego. Una omisión notable de este estudio fue la de alguna tarea de descuento temporal, que se ha mostrado deteriorada en general en las poblaciones con problemas de adicción, incluyendo el trastorno de juego (Kräplin, Dshemuchadse, et al., 2014). También es una

pena que tan sólo unos pocos participantes completaran el *Iowa Gambling Task*, que también se utiliza a menudo para evaluar el deterioro de la toma de decisiones en el juego patológico (Kräplin, Bühringer, et al., 2014).

En estudios transversales que utilizan el enfoque analítico de Whiteside y Lynam (Whiteside & Lynam, 2001), la urgencia negativa se ha asociado a los problemas de juego (Fischer & Smith, 2008; Smith, Fischer, & Cyders, 2007; Whiteside et al., 2005). El reconocimiento de la característica de urgencia positiva es más reciente, pero un número de correlaciones transversales de este rasgo ha sugerido también que la urgencia positiva se asocia con el juego patológico (Cyders et al., 2007). En un estudio de laboratorio en los que se manipuló el estado de ánimo positivo, la urgencia positiva predijo la cantidad de alcohol ingerida y la conducta de juego (Billieux et al., 2010).

Hay evidencia de que no hay un único rasgo de impulsividad, sino que por lo menos hay cinco rasgos de personalidad diferentes que disponen a los individuos hacia la conducta impulsiva. Los cinco rasgos predicen comportamientos diferentes en sentido longitudinal; por ejemplo, los rasgos de urgencia predicen participación problemática en varios comportamientos de riesgo y la búsqueda de sensaciones predice la frecuencia de realización de tales conductas (Birkley & Smith, 2011).

Aunque la impulsividad parece desempeñar un papel importante en el JP, las conclusiones divergentes de múltiples estudios han hecho que sea difícil comparar, y por lo tanto entender, qué medidas pueden ser más útiles en la comprensión de este complejo comportamiento (Leppink et al., 2016).

Existe un gran problema a la hora de correlacionar los resultados de los cuestionarios de auto-informe y las medidas conductuales basadas en tareas específicas, con un mismo constructo cognitivo subyacente (Dalley & Roiser, 2012; Meda et al., 2009; Reynolds et al., 2006). De hecho, muchos estudios encuentran mínimas o débiles correlaciones entre éstos (Jentsch et al., 2014; Lane et al., 2003), aunque los datos sugieren que las tareas específicas evalúan, al menos parcialmente, las mismas formas de impulsividad que las escalas auto-administradas de personalidad (Jentsch et al., 2014), con varios meta-análisis recientes que sugieren una moderada convergencia entre estos dos métodos de evaluación (Duckworth & Kern, 2011; Leue & Beauducel, 2008). Idealmente, los estudios futuros en este campo, deberían incluir medidas tanto conductuales como de de autoinforme (Gullo & Potenza, 2014).

Además, como observaron Depue y Collins (Depue & Collins, 1999), la impulsividad se ha descrito como un constructo que contiene una mezcla de rasgos, incluyendo la búsqueda de sensaciones, susceptibilidad al aburrimiento, falta de perseverancia en las tareas, búsqueda de la novedad, falta de fiabilidad, búsqueda de aventuras, fallos de control inhibitorio y falta de planificación. De hecho, las medidas etiquetadas como impulsividad reflejan construcciones tan diversas como pueden ser la falta de atención, una tendencia a participar en comportamientos de riesgo y la falta de reflexión cognitiva

antes de la acción. Es probable que el uso del mismo término, impulsividad, para referirse a constructos tan diferentes de rasgos, haya ralentizado los avances en la comprensión de la asunción de riesgos en las conductas adictivas (Birkley & Smith, 2011).

Una explicación para la discrepancia entre los diferentes estudios, es que éstos suelen aproximarse a la impulsividad como un constructo unidimensional, siendo notable la ausencia de una adecuada evaluación de los impulsos (Ginley et al., 2014). Además, de no tener en cuenta el deterioro del control sobre la conducta que a su vez puede producir el comportamiento de juego impulsivo (Blanco et al., 2009; Blaszczynski, 1999; Frost, Meagher, & Riskind, 2001). Es razonable que la decisión de apostar, la adopción de las apuestas como una actividad preferida, el impulso que insta a seguir jugando y la resistencia a dejar de jugar a pesar de perder, reflejen diferentes tipos de impulsividad. Por lo tanto, un enfoque multidimensional de medición de la impulsividad podría proporcionar una explicación más amplia de la conducta de juego (Nower & Blaszczynski, 2006).

El reconocimiento por parte de los investigadores de impulsividad de la heterogeneidad de los elementos utilizados en las medidas de impulsividad, junto con el reciente énfasis psicométrico en la homogeneidad de la medición, ha dado lugar a un conjunto de investigaciones realizadas en los últimos diez años que ha ayudado a aclarar los fundamentos de la personalidad subyacente en la conducta impulsiva. Así por ejemplo, Whiteside y Lynam (Whiteside & Lynam, 2001), como ya he señalado previamente, presentaron una contribución importante para la investigación de los rasgos específicos que subyacen a la conducta impulsiva (Birkley & Smith, 2011).

La Tabla 2.4.2. presenta un resumen que indica, para los diferentes componentes impulsivos evaluados en la escala auto-administrada de Barratt (BIS-11), su lugar en función con las cuatro dimensiones estudiadas por Whiteside y Lynam (Birkley & Smith, 2011).

Tabla 2.4.2. Asociaciones entre la escala de impulsividad de Barratt (BIS-11) y los diferentes factores de rasgos de comportamiento impulsivo propuestos por Whiteside y Lynam, 2001(modificado de Birkley & Smith, 2011).

BIS-11	FALTA DE PREMEDITACIÓN	URGENCIA	BÚSQUEDA DE SENSACIONES	FALTA DE PERSEVERANCIA
Impulsividad no planeada	X			
Impulsividad motora	X			
Impulsividad atencional		X		

Hay necesidad de investigar respecto a cómo se relacionan las medidas de personalidad con tareas de laboratorio para evaluar el comportamiento impulsivo. Dick, Smith,

Olausson, Mitchell, Leeman, O'Malley y Sher (Dick, Smith, & Olausson, 2010) presentaron una revisión cualitativa de las similitudes y diferencias entre la personalidad y tareas específicas de laboratorio, y Cyders y Coskunpinar (Cyders & Coskunpinar, 2011) llevaron a cabo un meta-análisis de estas relaciones. Diferentes rasgos de personalidad parecen referirse a diferentes tareas de laboratorio; por ejemplo, la urgencia negativa, la falta de planificación y la falta de constancia parece se correlacionan con las tareas que se cree que reflejan la inhibición de respuesta prepotente (“acción impulsiva”), mientras que la búsqueda de sensaciones parece se relaciona con las tareas que se cree que reflejan el descuento temporal (“elección impulsiva”).

En el juego patológico, muchos estudios descriptivos incluyen una sola medida de impulsividad evaluada mediante escalas auto-administradas. En algunas áreas de evaluación, estas escalas pueden llevar a confusión, al etiquetar de la misma manera ítems que representan aspectos diferentes de un constructo (por ejemplo, el autocontrol, las distorsiones cognitivas). Sin embargo, los resultados del estudio de Hodgins y Holub (2015) sugieren que cualquiera de los cuestionarios de auto-informe utilizados comúnmente, pueden ser una aproximación razonable para el factor de la impulsividad asociado a patología. Esto supone una gran noticia, ya que los estudios longitudinales que evalúan la aparición del trastorno de juego, a menudo incluyen estos breves indicadores del constructo. Estos resultados sugieren que tales medidas representan un aspecto importante de la impulsividad (Hodgins & Holub, 2015).

La Tabla 2.4.3. que se muestra a continuación es un resumen de algunos de estos estudios de impulsividad en juego patológico.

Tabla 2.4.3. Resumen de estudios de impulsividad en juego patológico.

REVISIÓN IMPULSIVIDAD EN JUEGO PATOLÓGICO			
REFERENCIA	TIPO ESTUDIO Y MUESTRA	FACTORES E INSTRUMENTOS	RESULTADOS
(N. Petry, 2001)	Transversal JP sin TUS: n39 JP con TUS: n21 CS: n26	EI: DDT	DDT: JP con TUS>JP sin TUS>CS
(Alessi & Petry, 2003)	Transversal JP: n62	EI: DDT, SOGS	DDT relacionado con SOGS
(Dixon et al., 2003)	Transversal J: n15♂ y n5♀ CS: n13♂ y n7♀	EI: DDT	DDT: JP>CS
(Rodriguez-Jimenez et al., 2006)	Transversal JP-TDAH: n16 JP-NoTDAH: n39 CS: n40	<ul style="list-style-type: none"> • AI: SST • EI: DDT • IMP: BIS-11 	<ul style="list-style-type: none"> • AI: JP-TDAH>JP-NoTDAH • EI: JP-TDAH>JP-NoTDAH • IMP: JP-TDAH>JP-NoTDAH
(Fuentes et al., 2006)	Transversal JP: n 214 CS: n82	<ul style="list-style-type: none"> • AI: Go/NoGo • IMP: BIS-11 	<ul style="list-style-type: none"> • AI: JP>CS • IMP: JP>CS

IMPULSIVIDAD Y ÁCIDOS GRASOS ESENCIALES EN EL JUEGO PATOLÓGICO

(Kertzman et al., 2008)	Transversal JP: n83 CS: n84	AI: Go/NoGo	AI: JP>CS
(Roca et al., 2008)	Transversal JP: n11 CS: n11	<ul style="list-style-type: none"> AI: Go/NoGo EI: Iowa gambling 	<ul style="list-style-type: none"> AI: JP>CS EI: JP>CS
(Madden et al., 2009)	Transversal JP: n19 CS: n19	<ul style="list-style-type: none"> EI: DDT, PDT G: SOGS 	<p>DDT: JP=CS</p> <p>PDT: JP<CS (JP más arriesgados que CS)</p> <p>PDT correlación negativa con SOGS</p>
(Lawrence, Luty, Bogdan, Sahakian, & Clark, 2009b)	Transversal JP+JProb: n21 DA: n21 CS: n21	EI: Cambridge Gamble	EI: JP+JProb=DA>CS
(Stea et al., 2011)	Transversal Estudiantes: n211	EI: DDT	EI: J>THC=OH
(Odling et al., 2011)	Transversal Jugadores de la comunidad: JP: n46 JconR: n69 JsinR: n135	AI: SSRT	AI: JP>JconR=JsinR
(Michalczuk et al., 2011)	Transversal JP: n30 CS: n30	<ul style="list-style-type: none"> EI: DDT IMP: UPPS-P+ DCogn: GRCS 	<ul style="list-style-type: none"> EI: JP>CS IMP: <ul style="list-style-type: none"> UN: JP>CS UP: JP>CS DCogn: JP>CS <p>EI relacionado con DCogn.</p>
(Albein-Urios et al., 2012)	Transversal JP: n23 DC: n29 CS: n20	<ul style="list-style-type: none"> AI: Stroop EI: DDT IMP: UPPS-P+ 	<ul style="list-style-type: none"> AI: PG=DC>CS EI: PG>DC>CS IMP: <ul style="list-style-type: none"> UN: DC>JP>CS UP: DC=JP>CS
(Miedl et al., 2012)	Transversal JP: n16 CS: n16	<ul style="list-style-type: none"> EI: DDT y PDT 	<ul style="list-style-type: none"> DDT: JP>CS PDT: JP<CS
(Brevers et al., 2012)	Transversal JP: n27 JProb: n38 CS: n35	<ul style="list-style-type: none"> AI: SST EI: DDT 	<ul style="list-style-type: none"> AI: JP> JProb=CS EI: JP=JProb>CS
(N. Petry, 2012)	Prospectivo (1 año) JP: n226	DDT y PDT	<ul style="list-style-type: none"> PDT asociado con abstinencia y cantidades apostadas. DDT no relacionado con eso.
(De Wilde et al., 2013)	Prospectivo (1 año) JP: n22 <ul style="list-style-type: none"> Recaída: n13 No recaída: n9 CS: n31	BIS-11, DDT, Iowa Gambling, Stroop	<p>Las recaídas no se correlacionaron con ninguna medida.</p> <p>Recaída o no en JP según diferencias en la edad de inicio.</p> <p>BIS-11 y Stroop: JP>CS</p> <p>Iowa Gambling y DDT: JP=CS</p>

IMPULSIVIDAD Y ÁCIDOS GRASOS ESENCIALES EN EL JUEGO PATOLÓGICO

(Marazziti et al., 2014)	Transversal JP: n35 CS: n35	IMP: BIS-11 G: SOGS	BIS-11 correlación con SOGS BIS-11: JP>CS
(Kräplin, Bühringer, et al., 2014)	Prospectivo (1 año) JP: n51 OH: n45 ST: n49 CS: n53	<ul style="list-style-type: none"> • ISub: BIS-11 • EI: Iowa Gambling, Card Playing • IMot: SSRT • ResI: Stroop, Tower of London 	Isub, EI, IMot, ResI: JP=DA>CS EI: JP=DA>ST>CS
(Ginley et al., 2014)	Transversal Estudiantes: <ul style="list-style-type: none"> • n167♂ • n209♀ 	<ul style="list-style-type: none"> • Activación conductual: BAS • Preferencia estimulación: BIS-11, SSS, SPSRQ (SR) • Control inhibitorio: BIS/BAS, Padua, SPSRQ (SP) 	<ul style="list-style-type: none"> • Activación conductual: relación inversa frecuencia de juego. • Preferencia estimulación: relación directa frecuencia de juego. • Control inhibitorio: relación con gravedad del juego.
(D C Hodgins & Holub, 2015)	Transversal JP: <ul style="list-style-type: none"> • n51♂ • n53♀ 	<ul style="list-style-type: none"> • IMP: BIS-11, EIS, ISSS • BS: AARS-SV, CPT 	<ul style="list-style-type: none"> • IMP: relación con severidad del juego y comorbilidad. • BS: relación con participación.
(Cosenza & Nigro, 2015)	Transversal Estudiantes: n1230	<ul style="list-style-type: none"> • IMP: BIS-11 • EI: DDT • DCogn: GRCS • G: SOGS • CFC 	<ul style="list-style-type: none"> • IMP, DDT y GRCS relación con SOGS
(Ciccarelli et al., 2016)	Transversal JP: n54 CS: 54	<ul style="list-style-type: none"> • EI: BART (PDT), DDT • IMP: BIS-11 • G: SOGS • CFC 	BART: JP más arriesgados que CS BIS-11: JP>CS CFC: JP>CS DDT: JP>CS Todas correlación con SOGS
(Leppink et al., 2016)	Transversal JP: n154 <ul style="list-style-type: none"> • Alta IMP • Baja IMP 	<ul style="list-style-type: none"> • IMP: IEQ, BIS-11 • AI: SST • G: PG-YBOCS y GSAS • D: HAM-D 	BIS-11: <ul style="list-style-type: none"> • M: correlación con G • C: correlación con PG-YBOCS • NoP: correlación con D IEQ y SST no correlacionan con nada

JP: Juego Patológico, JProb: Jugador Problema, JconR: Jugadores con riesgo, JsinR: Jugadores sin riesgo, TUS: Trastorno por Uso de Sustancias, J: juego, THC: Uso de cannabis, DDT: Delay Discounting Task, PDT: Probability Discounting Task, G: Gravedad, SOGS: South Oaks Gambling Screen, IMP: impulsividad, BS: búsqueda de sensaciones, BIS-11: Escala de Impulsividad de Barratt, M: Subescala Motora, C: Subescala Cognitiva, NoP: Subescala No Planeada, EIS: Escala de Impulsividad de Eysenck, ISSS: Escala de Impulsividad y Búsqueda de Sensaciones de Zuckerman, AARS-SV: Adult ADHD Rating Scales-Short Version de Conners, CPT: Coners Continuous Performance Test, OH: Uso de alcohol, DA: Dependencia a Alcohol, ST: Síndrome de Tourette, CS: Controles Sanos, I. Sub.: Impulsividad Subjetiva, EI: Elección Impulsiva, AI: Acción Impulsiva, IMot: Impulsividad Motora, ResI: Respuesta Impulsiva, SSRT: Stop Signal Reaction Time Task, SST: Stop Sigan Task, Go/NoGo: Tarea de Go/No Go, BIS/BAS: Behavioral Inhibition/Behavioral Activation Scales, SSS: Sensation Seeking Scale, SPSRQ (SP/SR): Sensivity to Punishment and Sensivity to Reward Questionnaire, BART: Ballon Analogue Risk Task, CFC: Consider of Future Consequences, UN: Urgencia Negativa, UP: Urgencia Positiva, DCogn.: Distorsiones cognitivas, GRCS: Gambling-Related Cognitions Scale, PG-YBOCS: Yale Brown Obsesive-Compulsive Scale modified for Pathological Gambling, GSAS: Gambling Symptom Assesment Scale, HAM-D: Hamilton Depression Rating Scale, D: Depresión.

2.5. DIMENSIONES DE PERSONALIDAD SEGÚN TCI-R EN JUGADORES PATOLÓGICOS

El temperamento y el carácter son elementos básicos de la personalidad que varían entre individuos. En contraste con el carácter, que está fuertemente influenciado por la experiencia, el temperamento probablemente tiene una mayor base biológica y permanece más estable a lo largo de la vida de una persona. La evitación del daño (ED) y la búsqueda de novedad (BN) son dimensiones definidas por el inventario del temperamento y el carácter (TCI), que reflejan una tendencia hereditaria a responder intensamente a los estímulos aversivos o con gran excitación en respuesta a estímulos novedosos, respectivamente, (Cloninger et al., 1993; Cloninger, 1987). Es particularmente interesante que la expresión extrema en estos temperamentos se asocia con la vulnerabilidad a determinados trastornos psiquiátricos (Richter & Brändström, 2009).

Los individuos que puntúan alto en la dimensión de búsqueda de la novedad se describen como "curiosos, impulsivos, impacientes y desordenados", mientras que aquellos con puntuaciones bajas tienden a ser "reflexivos, serenos, templados y ordenados" (Svrakić, Przybeck, & Cloninger, 1991).

Las puntuaciones elevadas en evitación de daño se asocian con "temor, timidez, pesimismo y fatiga", mientras que las puntuaciones bajas se encuentran en individuos que son "optimistas, despreocupados, extrovertidos y enérgicos" (Svrakić et al., 1991).

Los resultados de varios estudios sugieren que determinadas dimensiones del temperamento y el carácter diferenciarían a los probables jugadores patológicos de los jugadores no patológicos y controles sanos (Janiri et al., 2007; Won Kim et al., 2001).

En el estudio de Janiri y cols. (2007) en concreto se hallaron puntuaciones significativamente más elevadas en la dimensión temperamental de búsqueda de novedad y más bajas en las dimensiones caracteriales de autodirección y cooperatividad en los jugadores patológicos que en los jugadores no patológicos y los controles sanos (Janiri et al., 2007).

La literatura es consistente respecto a las puntuaciones altas en búsqueda de novedad en sujetos con juego patológico (Farré et al., 2015; Janiri et al., 2007; Jiménez-Murcia et al., 2010; Nordin & Nylander, 2007; Won Kim et al., 2001).

Hay estudios que han asociado la impulsividad relacionada con la búsqueda de novedad en los jugadores con la psicopatía (Cunningham-Williams et al., 1998), sin embargo, en un estudio que excluyó a los sujetos con trastorno de personalidad antisocial, también se obtuvieron puntuaciones elevadas en la dimensión de búsqueda de novedad entre los jugadores patológicos. Por lo tanto, la búsqueda de novedad de los jugadores patológicos, no parece ser simplemente una consecuencia de un trastorno de la personalidad categórica (Won Kim et al., 2001).

Como vemos, en comparación con controles sanos, la literatura existente muestra una enorme consistencia en cuanto a la asociación entre el juego patológico y puntuaciones elevadas en búsqueda de novedad, evitación de daño y autotrascendencia y puntuaciones bajas en el resto de dimensiones del TCI-R (Farré et al., 2015).

En otro estudio, las elevadas puntuaciones en búsqueda de novedad y las bajas puntuaciones en autodirección del TCI-R, se han asociado con una edad de inicio más temprana de juego patológico (Jiménez-Murcia et al., 2010).

En esa misma línea, un estudio coreano (Shin et al., 2009) comparan por primera vez las diferencias en temperamento y carácter según el TCI-R entre 34 varones con diagnóstico de juego patológico de inicio temprano (antes de los 25 años) y 70 varones con juego patológico de inicio tardío (después de los 25 años). Los resultados corregidos por edad, mostraron diferencias significativas con puntuaciones más elevadas en búsqueda de novedad y evitación de daño en los jugadores de inicio temprano, concluyendo que la edad de inicio podría ayudar a discriminar subgrupos de jugadores patológicos.

Los sujetos con juego patológico también muestran una tendencia hacia puntuaciones elevadas en la dimensión de evitación de daño en comparación con controles (Won Kim et al., 2001). Esta dimensión está muy relacionada con el estado de ánimo (Joffe et al., 1993), y las puntuaciones elevadas pueden reflejar síntomas depresivos subclínicos en los sujetos con juego patológico.

Como ya he señalado, estudios previos ya habían mostrado puntuaciones más elevadas en búsqueda de novedad en los jugadores patológicos que en controles sanos (Janiri et al., 2007; Nordin & Nylander, 2007; Won Kim et al., 2001). En el estudio de Nordin y Nylander, los jugadores también difirieron de forma estadísticamente significativa con los controles en otras dimensiones del TCI-R, con puntuaciones mayores en evitación de daño y autotrascendencia, y menores en cooperación y auto-dirección, siendo la diferencia más notable en esta última (Nordin & Nylander, 2007).

Otro estudio ha tratado de investigar subtipos de juego patológico según los rasgos de personalidad de una muestra de jugadores patológicos de Brasil que buscaban tratamiento (n140), otra de jugadores patológicos de Canadá reclutados de la comunidad (n214) y otra de jugadores subclínicos (con 1-4 criterios diagnósticos según DSM-IV) de Canadá (n138) reclutados también de la comunidad. Este trabajo, en consonancia con el modelo de desarrollo de juego patológico de Blaszczynski & Nower (*"The Pathways Model"*) (2006), hipotetiza la presencia de los tres subtipos: conductualmente condicionado (CC), emocionalmente vulnerable (EV) y antisocial impulsivo (AI). Todos los sujetos completaron el inventario del temperamento y el carácter (TCI) con resultados que apoyaron la presencia de dos subtipos. Uno de ellos, la clase 1, que representaría el CC de Blaszczynski, presentaba un perfil de personalidad normal y se componía exclusivamente de participantes de Canadá. Otro subtipo, la clase 2, que representaría el EV de Blaszczynski, se caracterizaba por elevada búsqueda de novedad (Bn), elevada

evitación de daño (ED) y baja autodirección (AD), e incluía participantes de Brasil y de Canadá. Sin embargo, cuando se excluía del análisis a los jugadores subclínicos, un único subtipo caracterizaba mejor a toda la muestra, concluyendo que la severidad de los problemas de juego tenía más efecto en la distribución en diferentes subtipos, que la procedencia de la muestra de una población clínica o de la comunidad (Lobo et al., 2014).

Dos estudios previos, que también utilizaron el TCI, hallaron cuatro subtipos de jugadores patológicos, encontrando resultados similares a los de el estudio de Lobo y cols. (2014) en las dimensiones de personalidad de algunos de esos subtipos. En uno de ellos (Turner et al., 2008), realizado en una muestra de la comunidad, encontraron un subtipo emocionalmente vulnerable similar al de la clase 2 del estudio de Lobo y cols. (alta BN, alta ED y baja AD). En el otro (Alvarez-Moya et al., 2010), realizado en una muestra clínica, encontraron un subtipo “desorganizado e inestable emocionalmente” similar al de la clase 2 (alta BN, alta ED, baja AD, baja cooperatividad y alta autotrascendencia) y otro subtipo “de elevado funcionamiento” con un perfil de personalidad bien adaptado, similar al de la clase 1 de Lobo y cols. (2014).

Asimismo, en jugadores patológicos, las elevadas puntuaciones en búsqueda de novedad en el TIC-R se han asociado a abandonos del tratamiento (Aragay et al., 2015; Jimenez-Murcia et al., 2012), mientras que las elevadas puntuaciones en evitación del riesgo se han asociado a recaídas (Aragay et al., 2015). En este sentido, un estudio previo que analiza el perfil de personalidad de los jugadores patológicos, ha puesto de relieve la evitación del daño como una característica central de este trastorno y lo ha relacionado con dificultades para hacer frente a situaciones difíciles. Así, las personas con puntuaciones de evitación de daño mayores, pueden tener una menor percepción de autoeficacia en la gestión de situaciones de riesgo asociadas con los juegos de azar, y por lo tanto, presentarían un mayor riesgo de recaída (Nordin & Nylander, 2007).

CAPÍTULO 3. ACIDOS GRASOS ESENCIALES

3.1. GENERALIDADES

Los ácidos grasos son moléculas formadas por una larga cadena hidrocarbonada de tipo lineal que tienen en un extremo un grupo carboxilo (-COOH) de carácter ácido. Cuentan con un número par de átomos de carbono (entre 4 y 24). Generalmente no se encuentran libres, si no que se obtienen por la hidrólisis de los lípidos (Mathews, 2002).

Pueden clasificarse en dos grupos (Mathews, 2002):

- Saturados: Sin dobles enlaces entre los átomos de carbono.
- Insaturados: Con dobles enlaces entre los átomos de carbono que hacen que presenten codos en esas zonas, provocando variaciones en sus propiedades. Típicamente son nombrados por el número de átomos de carbono que contienen seguido de dos puntos y el número de dobles enlaces. Estos ácidos grasos a su vez se pueden dividir según el número de dobles enlaces en:
 - Monoinsaturados: Tienen un doble enlace.
 - Poliinsaturados: Tienen varios dobles enlaces.

Las propiedades comunes y más importantes de los ácidos grasos son (Mathews, 2002):

- Son bipolares o anfipáticos: La larga cadena hidrocarbonada es hidrófoba y el grupo carboxilo es hidrófilo. Debido a esta propiedad, cuando se encuentran en medio acuoso, los grupos hidrófilos se orientan hacia las moléculas de agua mientras que los hidrófobos se alejan de ésta. Así se explica la formación de películas superficiales de ácidos grasos formando bicapas, monocapas y micelas.
- Punto de fusión: Es la cantidad de energía necesaria para romper los enlaces entre las moléculas. El punto de fusión de los ácidos grasos insaturados es menor que el de los saturados y asciende cuando aumenta el número de carbonos que posee la molécula.
- Isomería cis-trans: Sólo la poseen los ácidos grasos insaturados debido a la configuración espacial que adoptan respecto al doble enlace.
 - Configuración cis: Los restos R1 y R2 de la cadena alifática se sitúan al mismo lado del doble enlace.
 - Configuración trans: Los restos R1 y R2 se sitúan en lados contrarios.

La mayoría presentan configuración cis, lo que obliga a torcer la cadena formando cadenas dobladas o curvadas.

Los ácidos grasos esenciales (AGE) son ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) que no pueden ser sintetizados por el organismo y por lo tanto únicamente pueden ser adquiridos mediante la dieta. Los PUFA pueden dividirse en dos grandes grupos (omega-3 y omega-6) según la posición del primer doble enlace, contando a partir del carbono situado en el extremo metilo de la cadena (-CH₃). En el ser humano es esencial la ingesta de un precursor para dos series de ácidos grasos poliinsaturados, la del ácido alfa-linolénico (ALA) y la del ácido linoleico (LA). El ALA es un AGE omega-3 que contiene 18 átomos

de carbono y 3 dobles enlaces (C18:3) que a su vez es precursor de otros omega-3 como son el ácido eicosapentaeico (EPA, C20:5) y ácido docosahexaenoico (DHA, C22:6). Por su parte el LA es un AGE omega-6 que contiene 18 átomos de carbono y 2 dobles enlace (C18:2) que a su vez es precursor de otros ácidos grasos omega-6 como el ácido gammalinolénico (GLA, C18:3), ácido araquidónico (AA, C20:4) y ácido dihomogammalinolénico (DGLA, C20:3) (Catalán, Durán, & Torres, 2015) (figura 3.1).

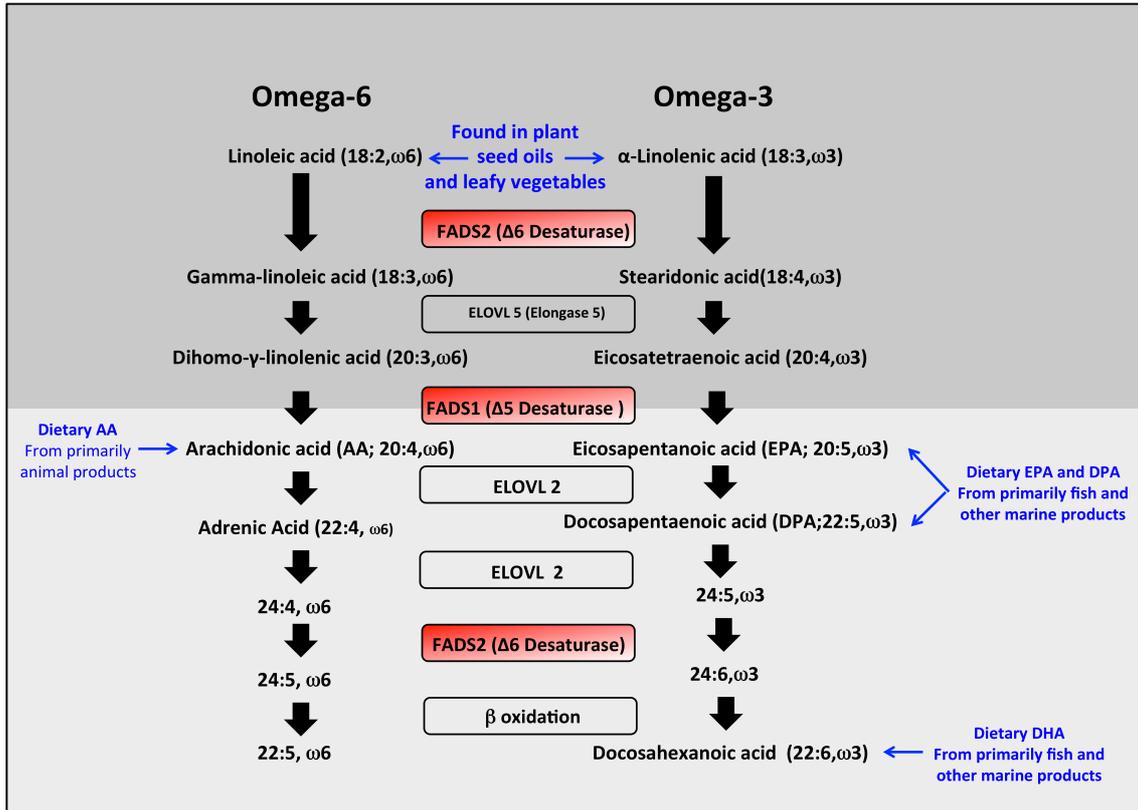


Figura 3.1. Metabolismo de los PUFA. En la parte izquierda se encuentran los omega-6, en medio las enzimas implicadas y en la derecha los omega-3. El primer número indica el número de carbonos y el segundo el número de dobles enlaces (modificado de Mathias et al., 2012).

AA, EPA y DHA se conocen como PUFA de cadena larga (PUFA-CL) que son aquellos con ácidos grasos de 18-20 carbonos o más. Los PUFA-CL se encuentran principalmente formando parte de los fosfolípidos, moléculas que constituyen la bicapa lipídica de todas las membranas celulares (Catalán et al., 2015). Sabemos que el contenido y características de los fosfolípidos presentes en las distintas membranas de las diversas células del organismo varían en función de las necesidades de cada órgano. Según el ácido graso predominante que forme parte de estos fosfolípidos, la membrana tendrá unas propiedades concretas y el que un ácido graso ocupe o no cada posición depende en gran medida de la dieta (Villegas García & Villegas García, 2004). El DHA es el ácido graso más abundante en el cerebro, representando un 30% del contenido de ácidos grasos de este órgano (Bradbury, 2011; Yehuda, Rabinovitz, & Mostofsky, 1999).

3.2. DIETA

Como los mamíferos no pueden sintetizar ácido linoleico (LA) y ácido alfa-linolénico (ALA) a partir de su precursor, la eficiencia de conversión de LA y ALA a AA, DHA y EPA son bajas, y por lo tanto, la absorción directa a través de la dieta, parece ser significativamente más eficaz (Abedi & Sahari, 2014). Además, la mayor parte del ALA ingerido se utiliza para producir energía metabolizándose rápidamente y menos del 1% se convierte a través de reacciones de desaturación y elongación en EPA (entre un 5 y un 10%) y DHA (2-5%) (Rupp et al., 1996). Así, será necesaria una dieta rica en omega-3 de forma regular y en cantidades suficientes, para que dichos PUFA-CL adquieran unas concentraciones adecuadas en las membranas celulares. Dicha conversión además de ser limitada presenta gran variabilidad según la edad, el género y el estado fisiológico del individuo (Burdge & Calder, 2005).

Las principales fuentes dietéticas de los AGE son los aceites vegetales (lino, girasol y oliva), los frutos secos y semillas, las verduras (brócoli, coles de bruselas y espinacas) y los pescados y moluscos, con predominio en:

- Omega-3: algas, verduras y pescado.
- Omega-6: aceites vegetales, semillas y frutos secos.

La modificación de la dieta occidental a lo largo de los dos últimos siglos ha conllevado un cambio en la relación entre aportes de omega-6 y omega-3, con un ratio aproximado de entre 5 y 20/1 en vez del 1/1 de nuestros antepasados (Calder, 2006; Gómez Candela et al., 2011). Esto se debe a múltiples factores:

- Descenso del gasto energético y aumento del aporte calórico de la dieta occidental con un alto contenido en grasas saturadas con elevadas cantidades de omega-6 y bajas cantidades en omega-3.
- Aumento de los ácidos grasos trans que interfieren en la desaturación y elongación de los omega-3 y omega-6, disminuyendo la cantidad de AA, EPA y DHA disponibles para el metabolismo (Simopoulos, 1999).
- Cambio de composición nutricional y de proceso de alimentación de los animales que consumimos.
- Disminución del consumo de pescado que además en su mayoría proviene de piscifactorías.

En la revisión realizada por Gómez Candela (Gómez Candela et al., 2011) se concluye que la mayoría de los estudios indican que la relación entre omega-6/omega-3 debe ser más baja que la presentada en la actualidad en población general para mejorar la salud y reducir el riesgo de enfermedades, sin embargo, se necesitan más estudios que confirmen y consoliden esta idea.

3.3. EVALUACIÓN DE LOS ÁCIDOS GRASOS ESENCIALES

La evaluación de los AGE puede realizarse mediante los valores de su composición porcentual en plasma o membrana de eritrocito o de concentración plasmática, señalando una mejor correlación entre las composiciones porcentuales que entre la composición porcentual en membrana de eritrocito y las concentraciones plasmáticas (Harris et al., 2013).

Según la literatura vigente, la composición porcentual de AGE en membrana de eritrocito es más estable a lo largo del tiempo, presentando una menor variabilidad intraindividual que los valores en plasma. De hecho, se estima una variabilidad cuatro veces mayor para los valores plasmáticos (Harris & Thomas, 2010). Del mismo modo, la variabilidad interindividual de los porcentajes de AGE en membrana de eritrocito es menor que la de los valores en plasma, encontrando el mayor grado de variabilidad interindividual en las concentraciones plasmáticas (Harris et al, 2013). Señalar también que la composición porcentual en membrana de eritrocito está menos afectada por la administración o ingesta de suplementos o alimentos ricos en PUFA que la composición porcentual o concentración plasmática de AGE, permaneciendo más estable a lo largo del tiempo. Así en el estudio de Harris y cols. (2013), se observaron diferencias en el tiempo en que se producían y la magnitud de los incrementos de valores basales de omega-3 tras administración de EPA y DHA, observándose un pico en las concentraciones plasmáticas a las 6 horas de la administración, mientras que el pico de la composición porcentual plasmática y en membrana de eritrocito se produjo a las 24 horas aunque con una magnitud mucho menor en eritrocito (aproximadamente 3% vs. 30%). A pesar de que como se acaba de mencionar, una gran dosis de EPA y DHA puede comenzar a afectar a la composición de AGE en membrana de eritrocito a las 24 horas, por lo general se requieren aproximadamente 12-16 semanas para alcanzar un nuevo estado de equilibrio tras un aumento sostenido y significativo de la ingesta de PUFA (Katan et al., 1997). Otro de los problemas con los valores de AGE obtenidos del plasma es su elevada sensibilidad al ayuno, así tras 4 horas desde la ingesta de una comida rica en grasas pero pobre en omega-3, la composición porcentual de EPA y DHA se mantuvo estable en membrana de eritrocito pero disminuyó un 11% en plasma. Además, los estudios basados en composiciones porcentuales de AGE en membrana de eritrocito utilizan métodos de laboratorio idénticos, mientras que en los que utilizan medidas en plasma se utilizan gran variedad de métodos (Harris, von Schacky & Park, 2013).

Por todo ello, aunque tanto los análisis de los AGE en plasma como en membrana de eritrocito pueden ser utilizados en estudios de investigación poblacional (si el estado de ayuno es conocido), parece que la composición porcentual de AGE en membrana de eritrocito proporciona una estimación más fiable de los valores de AGE basales, por lo que se prefiere su utilización en la práctica clínica (Harris et al, 2013; Hawkey & Nigg, 2014).

3.4. FUNCIONES CEREBRALES

A pesar de los múltiples estudios realizados hasta la fecha es imposible describir el papel exacto que desempeñan los AGE en nuestro organismo, debido a la cantidad y complejidad de moléculas sobre las que influyen. No obstante, para entender la potencial participación de los PUFA-CL en el funcionamiento cerebral, hay que tener en cuenta lo siguiente:

- Son un componente importante estructural de las membranas neuronales contribuyendo a sus propiedades biofísicas (fluidez y permeabilidad). Dicha composición influye en la actividad de las proteínas de membrana (receptores, enzimas, canales iónicos voltaje dependientes...) implicadas en múltiples funciones (metabolismo celular, transducción de señales, mantenimiento del equilibrio hidroelectrolítico...) (Leaf, 2001).
- Desempeñan una función importante en la regulación de la señalización celular a través de la compleja vía de los eicosanoides, de los que son precursores, con implicaciones directas en la cascada inflamatoria (Li & Hu, 2009).
- Papel en la regulación de la expresión de múltiples genes implicados en la plasticidad sináptica, inflamación, transducción de señales, neurotransmisión... (Catalán, 2015). Los ácidos grasos pueden ejercer dicha acción interaccionando con receptores nucleares y factores de transcripción (PPAR y NFκB) modulando la actividad de segundos mensajeros (vía inositol fosfatos, diacilglicerol y protein kinasa C) (Calder, 2012; Kitajka, 2002; Li & Hu, 2009; Sanhueza, 2006). Además en un estudio reciente se ha demostrado la asociación entre la ingesta de PUFAs a largo plazo y procesos de metilación del ADN que se traducen en cambios epigenéticos (Aslibekyan, 2014).
- Poseen indirectamente una actividad moduladora del sistema inmune y la liberación de citocinas proinflamatorias (principalmente IL-1, IL-6 y TNFα), que se liberan cuando los macrófagos y monocitos son activados, aumentando el estrés oxidativo y el daño y muerte neuronal (Kiecolt-Glaser et al., 2007; Prior & Galduróz, 2012), contribuyendo a la integridad neuronal, la neurogénesis, la remodelación sináptica (Yirmiya & Goshen, 2011), los circuitos cerebrales y la neurotransmisión (Haroon, Raison, & Miller, 2012).
- Participan en las sinapsis, los procesos de crecimiento nervioso y el desarrollo cerebral (Innis, 2007), así, la evidencia científica actual, apoya la hipótesis de que los omega-3 podrían desempeñar un papel importante en el desarrollo temprano de los circuitos corticales y que un déficit de los mismos, podría representar un factor de riesgo modificable para los trastornos psiquiátricos. Además, sugiere que unos niveles óptimos de DHA serían necesarios para un adecuado desarrollo cerebral, dadas sus propiedades neurotróficas y neuroprotectoras (Janssen & Kiliaan, 2014; McNamara, Vannest, & Valentine, 2015).

3.4.1. VÍA DE SEÑALIZACIÓN DE LOS EICOSANOIDES

Los eicosanoides son moléculas de carácter lipídico originados de la oxigenación de los PUFA-CL (AA, DGLA y EPA) por medio de las enzimas ciclooxigenasa (COX) y lipooxigenasa (LOX), produciendo prostanoideos (prostaglandinas, prostaciclina y tromboxano) y leucotrienos respectivamente, que son las dos clases diferentes de eicosanoides que existen. Estos eicosanoides desempeñan diferentes funciones, así por ejemplo, las prostaglandinas PGD₂, PGE₂ y PGF₂-α tienen un papel en la actividad neuronal, mientras que la PGI₂ y el Tromboxano A₂ están implicadas en la regulación de la circulación (Kinsella, Broughton, & Whelan, 1990).

El primer paso para la biosíntesis de eicosanoides ocurre cuando la célula es activada por algún estímulo (lesión celular, citocinas, factores de crecimiento...). Esos estímulos provocan la liberación de la enzima fosfolipasa A₂ que produce la hidrólisis del enlace fosfodiéster de los fosfolípidos de membrana que contienen AA, EPA o DGLA, liberando estos PUFA. Esta hidrólisis de fosfolípidos parece ser la reacción limitante y por ello, la más regulada en la síntesis de eicosanoides (Farooqui, Ong, & Horrocks, 2006).

Los eicosanoides derivados del DGLA (omega-6) y del EPA (omega-3), son inactivos e incluso tienen una actividad antiinflamatoria y se oponen a los efectos inflamatorios de los eicosanoides derivados del AA (omega-6). Por ello, los omega-3 se consideran reguladores negativos de la señalización del sistema eicosanoide dependiente del metabolismo del AA. Con la suplementación dietética de omega-3, se cree que aumenta la cantidad de PUFA omega-3 en la membrana de fosfolípidos, lo cual provoca una inhibición de la señalización dependiente de AA, ya sea de manera directa por oposición, desplazamiento o inhibición competitiva; o de manera indirecta, mediante la alteración de la expresión de proteínas implicadas en la cascada de señalización (Ross et al., 2007) (figura 3.4.1.).

Sin embargo, a pesar de lo descrito en relación al papel inhibitorio del EPA en la cascada de AA, se han reportado también efectos activadores como veremos en el apartado 3.5. EPA y DHA: explicar las contradicciones.

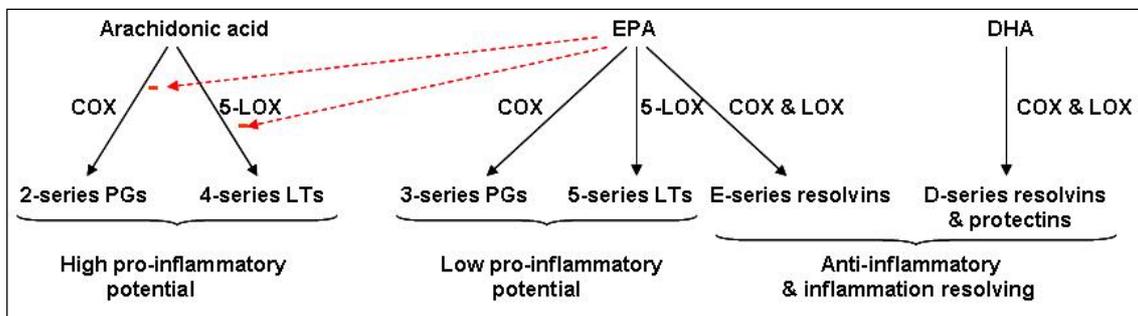


Figura 3.4.1. Resumen general de la síntesis y acciones de los mediadores lipídicos producidos por el AA, EPA y DHA. COX, ciclooxigenasa; LOX, lipooxigenasa; LE, leucotrieno; PG, prostaglandina (Calder, 2011).

Sería interesante investigar en futuros ensayos clínicos la posibilidad de que los omega-3 y omega-6 actúen de forma sinérgica más que antagónica. Hoy en día se sabe de la importancia de la relación entre omega-6/omega-3 como índice clave para una síntesis equilibrada de eicosanoides en el organismo (Abedi & Sahari, 2014).

En los últimos años se han identificado una nueva clase de compuestos denominados resolvinas y protectinas. Las resolvinas se sintetizan a partir del EPA y DHA originando respectivamente las series E- y D- de resolvinas y las protectinas. En su síntesis parece que también están involucradas la ciclooxigenasa y lipooxigenasa (Calder, 2011). Las resolvinas y protectinas son mediadores locales que parecen tener un papel antiinflamatorio importante. Así, las resolvinas son capaces de resolver la inflamación ejerciendo dicho efecto interaccionando con células inmunes o no inmunes (Zhang & Spite, 2012) (figura 3.4.1.).

3.4.2. NEUROTRANSMISIÓN

La revisión realizada por Ross y cols. (Ross et al., 2007) destaca la controversia en la literatura respecto a los efectos psicoactivos de los AGE, sin embargo basándonos en una perspectiva neuroquímica (Stahl, 2000), se puede suponer un papel de éstos en la enfermedad mental, sin que exista ninguna teoría demostrada en la actualidad.

La neurotransmisión depende de la interacción con receptores de membrana, que a su vez interactúan con proteínas G y otros sistemas de segundos mensajeros y; alteraciones en la composición de AGE de las membranas neuronales, como ya he comentado previamente, pueden afectar a esas interacciones (Wainwright, 2002).

Por un lado Chalon y cols. (2006) objetivaron en su modelo con ratas que el déficit de omega-3 actúa disminuyendo la neurotransmisión dopaminérgica y serotoninérgica. En una serie de experimentos señalaron que el déficit intrauterino de omega-3 reduce la capacidad de las neuronas para liberar dopamina en la corteza frontal y núcleo accumbens en respuesta a tiramina y la liberación de serotonina en el hipocampo en respuesta a fenfluramina (Kodas et al., 2004). Además, dicho déficit de omega-3 en ratas puede resultar en una alteración cortical de la densidad de receptores de dopamina D2, disminuyendo el número de vesículas de dopamina en las sinapsis, disminuyendo la unión al transportador vesicular de monoaminas (VMAT2) y aumentando el metabolismo de dopamina, indicativo todo ello de una disminución de la actividad dopaminérgica (Zimmer et al., 1998, 2000).

Estos hallazgos sugieren que la suplementación con omega-3 podría mejorar la neurotransmisión serotoninérgica y/o dopaminérgica, y por lo tanto servirían como apoyo al papel de los omega-3 en trastornos de ánimo, de ansiedad y atencionales, aunque no en la esquizofrenia (Ross et al., 2007).

Utilizando un modelo similar al de Chalon y cols. pero con una menor deficiencia de omega-3, Levant y cols. reportaron que las ratas que habían tenido un déficit de omega-3 intrauterino y tras el nacimiento, tenían un aumento de la actividad locomotora basal y un descenso de la catalepsia en respuesta al haloperidol (Levant, Radel, & Carlson, 2004), ambas indicativas de una elevada actividad basal dopaminérgica, más que de un descenso. De hecho, estos autores observaron que ese efecto era reversible si se modificaba la dieta normalizando los niveles de omega-3.

La discrepancia entre los modelos animales de Chalon y Levant puede explicarse por una hipersensibilidad de los receptores dopaminérgicos D2 en el sistema mesolímbico, secundaria al descenso de la disponibilidad de dopamina debida al déficit de omega-3 (Levant et al., 2004). Esa sensibilidad del receptor de dopamina podría contrarrestar los efectos de la disminución de dopamina, resultando en un aumento de la actividad motora.

Sin embargo, aunque esta explicación parece razonable, las discrepancias existentes entre el comportamiento observado y la neuroquímica, hacen que no se pueden extrapolar estos hallazgos en modelos animales a los seres humanos (Ross et al., 2007). Además, estos resultados podrían sugerir que los omega-3 disminuirían los síntomas positivos de la esquizofrenia por su posible efecto disminuyendo la neurotransmisión dopaminérgica.

Además de eso, los niveles plasmáticos de omega-3 se han correlacionado positivamente con el metabolito activo de la serotonina (5-HIAA) en el LCR (Hibbeln et al., 1998). En una reciente revisión (Patrick & Ames, 2015), se proponen unos mecanismos por los que los omega-3 modularían la función serotoninérgica (figura 3.4.2.):

- EPA aumentaría la liberación de serotonina presináptica a través de la reducción de la PGE2 (Patrick & Ames, 2015). La PGE2 derivada del AA, inhibe la liberación de serotonina y EPA inhibe la formación de PGE2 inhibiendo la formación de AA (Schlicker, Fink, & Göthert, 1987; Vedin et al., 2010).
- DHA influiría en la acción de la serotonina mejorando la accesibilidad de ésta al receptor postsináptico, por aumento de la fluidez de la membrana en la que se inserta dicho receptor (Patrick & Ames, 2015). Los receptores de serotonina son receptores acoplados a proteínas G que tienen siete dominios transmembrana, lo que les hace ser muy susceptibles a alteraciones de la composición de la membrana lipídica (Wassall & Stillwell, 2009). Este efecto no está limitado al receptor de serotonina, sino que también afecta a los de dopamina y receptores de otros neurotransmisores (Heinrichs, 2010).

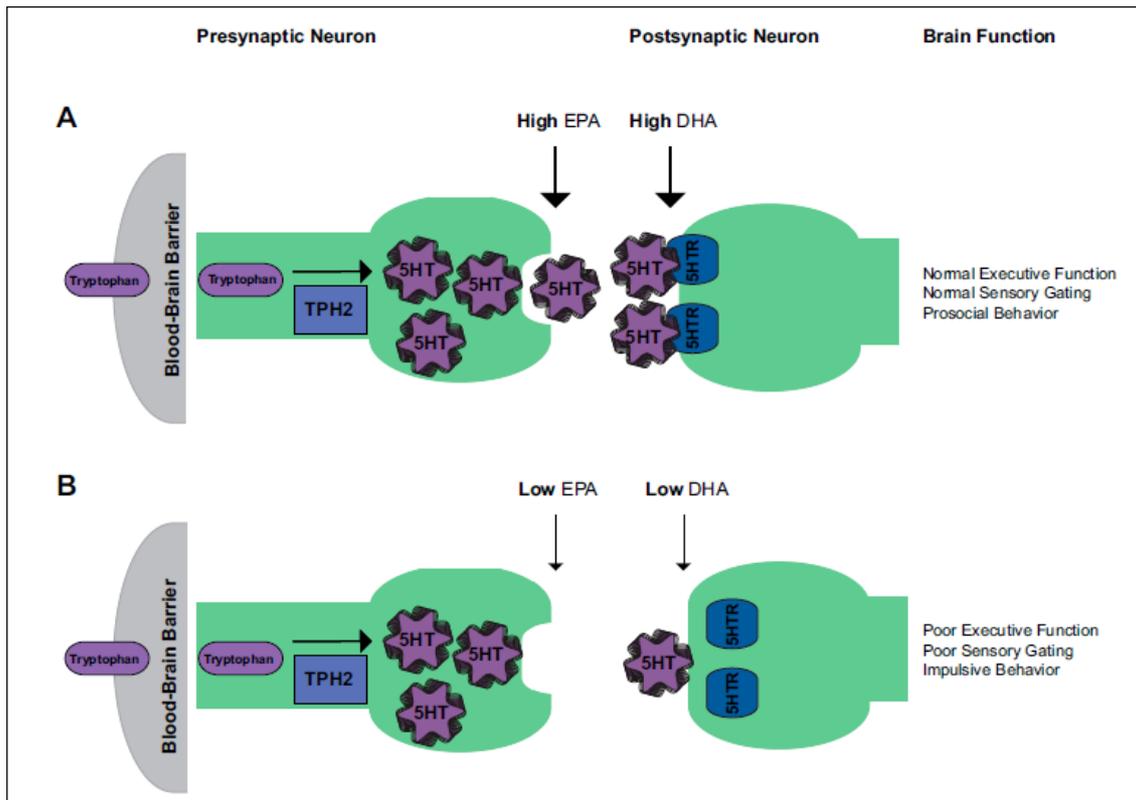


Figura 3.4.2. Modulación serotoninérgica de los omega-3. A) Niveles suficientes de EPA permiten la liberación de serotonina de la neurona presináptica. Suficientes niveles de DHA permiten la unión de la serotonina a su receptor (5HTR) en la neurona postsináptica. Esto permite un funcionamiento normal de las vías serotoninérgicas. B) Niveles insuficientes de EPA resultan en la inhibición de la liberación de serotonina presináptica. Niveles insuficientes de DHA cambian la accesibilidad al receptor serotoninérgico, resultando en una menor cantidad de serotonina unida al receptor postsináptico. Esto conlleva a un anormal funcionamiento de la neurotransmisión serotoninérgica (modificado de Patrick & Ames, 2015).

Por otro lado, existen datos que sugieren que los sistemas de neurotransmisión dopaminérgica y serotoninérgica pueden estar modulados por la producción de AA y sus metabolitos con consecuencias importantes en la fisiología cerebral y el comportamiento, por ejemplo:

- Los agonistas de receptores dopaminérgicos D2 y D4 activan la señalización dependiente de AA (Vial & Piomelli, 1995).
- La producción de AA y sus metabolitos en respuesta a la ocupación inhibitoria del receptor 5HT2 se cree que juega un papel fundamental en el mecanismo de acción de los ISRS (Evans, Cropper, Berg, & Clarke, 2001).

Asimismo, se sabe que el DHA está altamente concentrado en el cerebro y es esencial para el correcto funcionamiento cerebral, influyendo directamente en la biosíntesis de neurotransmisores, la transducción de señales, la captación de serotonina, la unión a receptores beta-adrenérgicos y serotoninérgicos y la actividad de la amina mono oxidasa (Li & Hu, 2009). El efecto descrito previamente del DHA sobre el receptor serotoninérgico, no está limitado únicamente a éste, sino que también afecta a los de otros neurotransmisores (Heinrichs, 2010). Además el DHA tiene un papel importante en la

regulación de la neurotransmisión porque también influye en la fluidez de membrana de los sinaptosomas (Pinot et al., 2014).

3.5. EPA Y DHA: EXPLICAR LAS CONTRADICCIONES

A pesar de que el DHA es el ácido graso más abundante en el cerebro, representando un 30% del contenido de ácidos grasos de este órgano (Bradbury, 2011; Yehuda et al., 1999); se sugiere un mayor efecto del EPA. Esto puede deberse a algunas acciones diferenciadas entre ambos.

Como ya hemos señalado previamente el EPA es un sustrato de la COX, enzima encargada de la producción de un tipo de eicosanoides, que en el caso del EPA son inactivos o tienen actividad antiinflamatoria. En cambio el DHA no produce eicosanoides con actividad antiinflamatoria (Peet et al., 2001). Además, ambos omega-3 son igual de efectivos en la inhibición de la síntesis de eicosanoides derivados del AA a través de la inhibición competitiva de la COX encargada del metabolismo del AA (Ringbom et al., 2001). Estos estudios irían a favor de una acción antagónica de los omega-3 sobre el AA, sin embargo, revisando la literatura se observa que los omega-3 pueden tener acciones de polos opuestos en la cascada del AA, reportando resultados algo contradictorios con efectos de los omega-3 tanto inhibitorios como activadores de la cascada de AA.

Así, se ha observado *in vitro* (Obajimi et al., 2005) que la suplementación a largo plazo con EPA aumenta la actividad de señalización celular dependiente de AA. Aunque no se entienden por completo los mecanismos bioquímicos implicados en dicho proceso, probablemente se debe a una modulación de la actividad de las enzimas implicadas en la recaptación y liberación del AA de los fosfolípidos de la membrana celular. Por un lado, está la enzima encargada de la liberación de AA de membrana que es la fosfolipasa A2 (PLA2), sugiriéndose que el EPA podría tener un efecto de aumento de su expresión o actividad. Por otro lado, están las dos enzimas que regulan la reincorporación de AA a la membrana. Estas dos enzimas son la aciltransferasa lisofosfolípido (LPAT) y la ligasa de ácidos grasos CoA (FACL), cuya expresión o actividad puede ser inhibida por el EPA (Ross & Kish, 1994). Todo esto se traduciría en un aumento del AA disponible para la síntesis de eicosanoides, involucrados en la modulación y actividad de vías de neurotransmisión dopaminérgicas y serotoninérgicas (Berg et al., 1998; Vial & Piomelli, 1995). Sin embargo, el DHA no tiene este efecto o es mínimo (Obajimi et al., 2005). Esto como ya he señalado previamente, va en contra de la creencia convencional de que los omega-3 son antagonistas de los procesos dependientes de AA.

Otros autores en cambio, han sugerido un papel del EPA inhibiendo la actividad de la PLA2 (Finnen & Lovell, 1991), lo que por el contrario se traduciría en una disminución del AA libre.

Por otro lado, Horrobin y cols. (2002) observaron que si alimentan a ratas con una dieta que contenga 0,01% o 0,1% de EPA aumentaban los niveles de DHA, EPA y AA en las

membranas celulares de los eritrocitos, mientras que si la dieta contenía un 1% de EPA aumentaba el DHA y EPA pero disminuía el AA en la membrana de los eritrocitos. Una relación similar entre la dosis de EPA y los niveles de AA se observó en pacientes con esquizofrenia tras recibir 1 y 2 gramos de EPA diarios, con aumento del nivel de AA en la membrana celular, mientras que al tomar 4 gramos de EPA disminuyeron los niveles de AA en la membrana celular. Otro hallazgo interesante de estos estudios fue que los efectos clínicos de la suplementación con EPA, se correlacionaron más con los cambios de concentración en la membrana celular de AA que con los cambios de concentración de EPA, siendo esos efectos mayores cuando se administraban bajas dosis de EPA y así aumentaban los niveles de AA en la membrana celular.

Así que los omega-3 (EPA y DHA) parecen tener dos efectos celulares diferentes dependientes de la dosis con respecto al metabolismo de fosfolípidos de la membrana celular. A bajas dosis parecen aumentar la incorporación de ellos mismos y de los omega-6 a la membrana, pero a altas dosis disminuyen la incorporación de los omega-6 (Ross et al., 2007).

Estos estudios sugieren que ambos tipos de PUFA (omega-3 y omega-6) son necesarios para una adecuada estructura y función de la membrana celular y de los procesos de transducción de señal (Horrobin et al., 2002), contribuyendo la proporción existente entre ambos a las propiedades de membrana (Yehuda et al., 1999). Además hay datos que indican que un desequilibrio en la proporción omega-6/omega-3 puede afectar a la expresión de genes (Berger et al., 2002).

En otro estudio se observaron resultados contradictorios, ya que altas dosis de EPA reducían los síntomas depresivos en pacientes con trastorno bipolar, aunque en este ensayo, la EPA se administró con DHA (Stoll et al., 1999). Para comprender por qué administrar conjuntamente DHA y EPA puede ser más efectivo que EPA solo, especialmente a dosis elevadas, es importante recordar que la cantidad de EPA en el cerebro es mucho menor que la de DHA. Así la suplementación con EPA solo tiene un efecto relativo mayor sobre la cantidad de EPA en comparación con la de DHA, creando un desequilibrio de la relación DHA/EPA cerebral (Philbrick et al., 1987). Dado que es reciente la disponibilidad de EPA purificada para el consumo humano, se desconocen las consecuencias que puede tener un suplemento prolongado de EPA sin DHA, en un cerebro no acostumbrado a dicho AGE (Ross et al., 2007).

3.6. PAPEL DE LOS ÁCIDOS GRASOS ESENCIALES EN LA ENFERMEDAD MENTAL.

El interés por el estudio de los AGE en las enfermedades mentales radica principalmente en que, como he señalado previamente, la dieta interviene de manera importante en la composición y propiedades de las membranas celulares (Villegas García, 2004). Es por ello, que variaciones en la dieta tienen la capacidad de afectar a múltiples procesos

celulares y moleculares, implicados en el funcionamiento cerebral y sistemas de neurotransmisión de dopamina y serotonina, pudiendo estar dichas variaciones asociadas a patología. Esto implica que un control dietético, en este caso con un adecuado aporte de PUFA, pueda suponer un tratamiento natural, económico, no invasivo y sin efectos adversos para el mantenimiento de la salud mental (Gomez-Pinilla & Tyagi, 2013; Ross et al., 2007).

Existen principalmente dos tipos de estudio en este campo. Por un lado, los que analizan los niveles de PUFA en muestras de pacientes diagnosticados de un determinado trastorno psiquiátrico. Por otro lado, los estudios que comparan con placebo el efecto de los suplementes dietéticos con PUFA en un determinado trastorno. En la actualidad no existe consenso en relación a la formulación más idónea, utilizando la mayoría de los estudios EPA en monoterapia o una combinación de EPA y DHA en distintas proporciones y dosis (Mischoulon & Freeman, 2013).

Numerosos estudios observacionales y epidemiológicos sugieren una asociación entre los trastornos del estado de ánimo y una ingesta reducida y/o una disminución celular de PUFA omega-3 (Colangelo et al., 2009; Murakami et al., 2010; Ross et al., 2007). Asimismo, en un metaanálisis se encontraron niveles de EPA y DHA significativamente menores en pacientes con depresión (Lin, Huang, & Su, 2010). De hecho, la mayor evidencia de beneficio del uso de omega-3 en las enfermedades mentales, se encuentra en los trastornos afectivos a dosis de 1 a 2 gramos diarios (Mischoulon & Freeman, 2013), recomendándose la utilización de una combinación de EPA/DHA en una proporción de 3/2 o mayor en relación a los resultados de un metaanálisis (Sublette et al., 2011). En dos metaanálisis más recientes se ha objetivado un mayor efecto, estadísticamente significativo, de la suplementación con omega-3 frente a placebo, en el tratamiento de los síntomas depresivos en pacientes con depresión unipolar (Grosso et al., 2014) y bipolar (Sarris, Mischoulon, & Schweitzer, 2012).

En cambio, en otra patología psiquiátrica los PUFA han sido estudiados de manera menos extensa, en pequeñas muestras y con varias limitaciones metodológicas (Mischoulon & Freeman, 2013). Los datos disponibles hasta la fecha no apoyan que los PUFA omega-3 sean eficaces en el tratamiento del trastorno límite de personalidad, mientras que en la ansiedad está por determinar (Ross et al., 2007). En la esquizofrenia hay un metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados que no reveló ningún efecto beneficioso de la suplementación con EPA en la severidad de los síntomas en la esquizofrenia (Fusar-Poli & Berger, 2012). Sin embargo, a la vista de estudios recientes, se sugiere que la suplementación con omega-3 puede ser más eficaz en individuos con alto riesgo de psicosis y en psicosis temprana que en los pacientes con esquizofrenia crónica (McEvoy et al., 2013). De hecho, un ensayo clínico aleatorizado de doce semanas realizado en individuos con alto riesgo de esquizofrenia ha proporcionado evidencia de que la suplementación con 1,2 g de EPA y DHA, podría prevenir la transición a un primer episodio psicótico (Amminger et al., 2010) y esa protección tras intervención breve inicial

con AGE, se mantuvo tras un seguimiento a largo plazo de más de seis años (Amminger et al., 2015). Asimismo, los hallazgos de un reciente estudio, sugieren que la intervención durante seis meses con PUFA n-3 como complemento, puede ser de gran utilidad al ser capaz de disminuir la intensidad de los síntomas y mejorar el nivel de funcionamiento en los pacientes con un primer episodio de esquizofrenia (Pawelczyk, Grancow-Grabka et al., 2015; Pawelczyk, Grancow, et al., 2015).

Aunque en la actualidad no es posible recomendar una terapia mono o coadyuvante con AGE para el tratamiento de ninguna enfermedad mental, existe suficiente evidencia como para seguir estudiando su implicación en trastornos de atención, ansiedad y del estado de ánimo (Ross, 2007).

Todos los artículos revisados tienen una conclusión común, que los omega-3 son seguros y bien tolerados, siendo los efectos secundarios más frecuentes las molestias gastrointestinales con heces sueltas en raras ocasiones y el regusto a pescado. Ha habido alguna preocupación por la posibilidad de sangrado con dosis mayores de 3gr/d, que parecen limitadas a personas medicadas con algún fármaco que afecte a la función plaquetaria. Por último se han descrito algunos casos de viraje en personas con diagnóstico de trastorno bipolar, aunque es difícil establecer una relación causal directa (Mischoulon & Freeman, 2013; Ross et al., 2007).

Sin embargo, debemos tener en cuenta las debilidades y limitaciones metodológicas de los estudios existentes en esta área, ya que en general son de poca calidad. En algunos de ellos no se tienen en cuenta los abandonos, se toma medicación concomitante, se desarrollan con un pequeño tamaño muestral y puede cuestionarse la efectividad del enmascaramiento debido al regusto a pescado de los suplementos (Liu, Ang, & Fung, 2013). Además, y en relación con lo expuesto en el apartado 3.3., hay que saber que en los estudios de suplementación con omega-3 se necesita un periodo de tiempo largo para percibir efectos en la composición de membranas, observándose que las concentraciones plasmáticas de omega-3 reflejan fluctuaciones más recientes de los fosfolípidos de membrana (días), mientras que los niveles de membrana de eritrocito reflejan más los cambios a largo plazo (meses) (Hawkey & Nigg, 2014).

3.7. IMPULSIVIDAD Y ÁCIDOS GRASOS ESENCIALES

Hoy en día se conoce una amplia base biológica que sustenta un posible papel de los PUFA en la impulsividad. Sin embargo, como ya he explicado en el capítulo de impulsividad, no resulta fácil hacer una síntesis ni obtener conclusiones de estos hallazgos, debido en parte a la confusión que existe en torno al concepto de impulsividad. Así, para valorar la función de los omega-3 y omega-6 en la impulsividad, los estudios han utilizado muestras de pacientes en los que la conducta impulsiva, de forma muy heterogénea, sea una característica del cuadro. Dichos estudios abarcan principalmente muestras de pacientes con trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH),

trastorno límite de personalidad (TLP), comportamiento suicida y agresividad. A ellos voy a añadir los limitados estudios en pacientes con trastornos por uso de sustancias (TUS) y trastornos por el control de impulsos.

3.7.1. TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN E HIPERACTIVIDAD

Sin duda, este es uno de los campos de estudio de más interés en las últimas décadas, habiendo varios metaanálisis publicados recientemente.

Uno de ellos es el primero en estudiar los niveles sanguíneos de omega-3 en niños con diagnóstico de TDAH (Hawkey & Nigg, 2014). En él se incluyeron nueve estudios con grupo control. Observaron que los pacientes con TDAH tenían niveles sanguíneos de EPA y DHA más reducidos. Sin embargo, todos ellos tienen limitaciones metodológicas, ya que no registraron adecuadamente la ingesta.

En ese mismo trabajo se realiza otro metaanálisis para examinar el efecto de la suplementación con omega-3 en los síntomas del TDAH (Hawkey & Nigg, 2014). En este se incluyeron 16 estudios, obteniendo como resultado que la suplementación con omega-3 tiene un pequeño, pero beneficioso efecto sobre los síntomas del TDAH, siendo el EPA el que más redujo los síntomas. Dichos resultados coinciden con dos metaanálisis previos (Bloch & Qawasmi, 2011; Sonuga-Barke et al., 2013) y difiere con otro que no encontró beneficio estadísticamente significativo (Gillies et al., 2012). El pequeño tamaño del efecto estimado de la suplementación con omega-3 fue congruente con el de estudios previos, concluyendo por ello, que no hay suficiente evidencia como para recomendar los omega-3 como un tratamiento alternativo, sin embargo, por su favorable perfil de efectos secundarios y los resultados descritos, hay suficiente evidencia para justificar su utilización como suplemento junto a otros tratamientos, añadiendo que quizás podrían beneficiarse principalmente aquellos pacientes con unos niveles sanguíneos más bajos.

A pesar de estas conclusiones prometedoras, Stevenson y cols. se muestran críticos en su reciente revisión señalando las debilidades metodológicas de todos los estudios en los que se basan estos metaanálisis (Stevenson et al., 2014).

3.7.2. TRASTORNO LÍMITE DE PERSONALIDAD

Existen varios estudios clínicos en este campo que concretamente relacionan los omega-3 con la agresividad de estos pacientes (Peet & Stokes, 2005).

Hay un estudio de suplementación con un gramo de EPA al día que fue superior al placebo en la disminución de la agresividad y la severidad de los síntomas depresivos, aunque las diferencias encontradas fueron extremadamente pequeñas (Zanarini & Frankenburg, 2003).

En otros dos estudios de suplementación con DHA, se sugiere también un papel protector de este frente al aumento de agresividad en los momentos de estrés (Hamazaki et al., 1996; Hamazaki et al., 2002).

Sin embargo, la conclusión es que hasta la fecha existe poca evidencia para apoyar el uso de omega-3 en el tratamiento del TLP (Ross et al., 2007).

3.7.3. SUICIDIO

Existe literatura contradictoria en relación a los PUFA y el suicidio.

En estudios epidemiológicos se ha señalado el bajo consumo de pescado y PUFA como factor de riesgo para el suicidio y la ideación suicida (Tanskanen et al., 2001; Zhang, Li, & Torres, 2005). Sin embargo, en un reciente estudio de cohorte prospectivo en población norteamericana, no se encontró evidencia de que la ingesta de PUFA o pescado redujera el riesgo de suicidio consumado (Tsai et al., 2014), resultados que coinciden con otro anterior sobre población japonesa (Poudel-Tandukar et al., 2011).

En estudios controlados se ha observado una asociación entre intentos de suicidio y una menor cantidad de EPA o DHA en plasma o eritrocitos (Garland et al., 2007; Huan et al., 2004).

En un estudio de suplementación con DHA y EPA controlado con placebo, se redujo la tendencia al suicidio (Hallahan & Garland, 2004). Sin embargo, el estudio tiene limitaciones importantes como son el pequeño tamaño muestral y la toma concomitante de medicación.

3.7.4. AGRESIVIDAD

En un estudio epidemiológico sobre población de cinco países occidentales se encuentra relación significativa entre un mayor consumo aparente de omega-6 a partir de aceite de semillas y tasas de mortalidad por homicidio más elevadas, invitando a realizar ensayos clínicos aleatorizados para determinar si la reducción de la ingesta elevada de ácido linoleico (LA) puede reducir el riesgo de comportamientos violentos (Hibbeln, Nieminen, & Lands, 2004).

En otro estudio observacional de tipo transversal se observó que un aumento del DHA en la dieta y de la ingesta de pescado rico en omega-3 se asociaba significativamente con la probabilidad de reducción de hostilidad (Iribarren et al., 2004).

En un estudio controlado sobre individuos con abuso de alcohol, se encontraron bajos niveles de DHA y elevados niveles de DGLA en plasma, en aquellos con comportamientos violentos (Virkkunen et al., 1987). En un estudio muy reciente en pacientes de una unidad de Psiquiatría Forense, los niveles de DHA se asociaron

inversamente con la agresividad y la razón AA/DHA se asoció positivamente (Zaalberg et al., 2015).

En una revisión de ensayos clínicos controlados y randomizados de suplementación con EPA y DHA en agresividad, se muestra un efecto moderado de estos suplementos en la reducción de la agresividad (Hamazaki & Hamazaki, 2008), sin embargo en muchos de estos estudios es complicado validar conclusiones optimistas por las limitaciones metodológicas (Gesch et al., 2002; Hamazaki et al., 1996; Hamazaki et al., 2002; Itomura et al., 2005). En otro estudio de este tipo más recientes, se observó también una reducción de la impulsividad y agresividad con suplementación con DHA (Long & Benton, 2013).

3.7.5. TRASTORNO POR USO DE SUSTANCIAS

Hoy en día hay evidencia, derivada principalmente de la literatura en estudios animales, de que los PUFA podrían desempeñar un papel en el abuso de sustancias a través de su acción sobre los sistemas serotoninérgicos y dopaminérgicos centrales, implicados en el sistema de recompensa (Buydens-Branchey, Branchey, McMakin, & Hibbeln, 2003b).

Los estudios que evalúan directamente el papel de los PUFA en los trastornos por uso de sustancias (TUS), se centran principalmente en el abuso de alcohol y cocaína, siendo escasos los estudios en otro tipo de sustancias.

Sabemos que algunos de los efectos fisiológicos del alcohol podrían deberse al menos parcialmente a la deficiencia de AGE y prostaglandinas producida por los cambios de absorción y metabolismo de AGE que provoca el etanol de muy diversas maneras (Horrobin, 1987).

Hay varios estudios que evalúan el papel de los PUFAs en el alcoholismo, asociándolos con los niveles de ácido 5-hidroxiindolacético (5HIAA) en líquido cefalorraquídeo (LCR) (Hibbeln et al., 1998) y con el desarrollo de tolerancia (Meehan et al., 1995). Por otro lado, el alcohol aumenta la conversión de DGLA (metabolito de LA) a prostaglandina E1 (PGE1). Sin embargo, cuando el consumo de alcohol es crónico, los AGE precursores de PGE1 empiezan a escasear y se produce una disminución que se ha relacionado con sintomatología depresiva y fracasos en la rehabilitación (Horrobin & Manku, 1980).

En un estudio de suplementación con aceite rico en ácido gammalinolénico (GLA) en ratas se encontró que éste atenúa los efectos inhibitorios del alcohol en la síntesis de PUFAs (Duffy, Ménez, & Leonard, 1992).

Otros estudios en adictos a cocaína señalan un posible efecto de los PUFA en la vulnerabilidad a recaídas y agresividad, siendo estos, mejores predictores de recaída que los datos sociodemográficos y clínicos (Buydens-Branchey, Branchey, McMakin, & Hibbeln, 2003a; Buydens-Branchey et al., 2003b). En un estudio de suplementación con omega-3 llevado a cabo por este mismo grupo, se concluyó que éstos podrían ser

beneficiosos en el tratamiento de pacientes con abuso de sustancias y trastornos de ansiedad (Buydens-Branchey & Branchey, 2006).

En la revisión de Borsonelo sobre el papel de los PUFA en el trastorno por uso de sustancias, se concluye defendiendo el uso de los AGE en el tratamiento coadyuvante de los trastornos por uso de alcohol y cocaína, dada su función sobre la permeabilidad de membrana que podría estabilizar y reparar el daño causado por el consumo continuado de sustancias o la alimentación deficiente de estos pacientes (Borsonelo & Galduróz, 2008). No obstante se deben tener en cuenta las limitaciones, ya que todos los estudios tienen un pequeño tamaño muestral y muchos de los participantes tomaban medicación concomitante.

3.7.6. TRASTORNO DEL CONTROL DE IMPULSOS

Se puede decir que no existen estudios que analicen los AGE en muestras de pacientes con trastornos por control de impulsos no clasificados en otros apartados, entendidos como aquellos que previamente englobaba el DSM-IV-TR (juego patológico, trastorno explosivo intermitente, piromanía y tricotilomanía).

Hay un estudio controlado realizado sobre individuos con abuso de alcohol, en el que aquellos con un trastorno explosivo intermitente se objetivaban niveles elevados de ácido dihomogammalinolénico (DGLA) en plasma (Virkkunen et al., 1987).

III. DESARROLLO EMPÍRICO

III. DESARROLLO EMPÍRICO

CAPÍTULO 4. JUSTIFICACIÓN

Hasta la fecha no existe ninguna publicación que analice los ácidos grasos esenciales en una muestra de jugadores patológicos, motivo por el que este trabajo de investigación desea contribuir al conocimiento y desarrollo de esta área.

Asimismo, con este estudio, se desea incidir en la necesidad de llevar a cabo nuevas investigaciones que puedan esclarecer una posible asociación entre los ácidos grasos y los trastornos caracterizados por la impulsividad y más ahora que el juego patológico constituye un modelo de adicción sin sustancia. De esta forma, se pretende dar lugar tanto a la formulación de hipótesis etiopatogénicas, como a la propuesta de medidas preventivas, tal como sugieren estudios preliminares en los que suplementos de ácidos grasos resultaron en una mejoría de marcadores de conducta impulsiva (Garland & Hallahan, 2006); advirtiendo finalmente, que quizás el beneficio de suplementación, podría diferir según el perfil de cada individuo.

Por otro lado, con este estudio se pretende enfatizar la importancia de conocer y analizar el impacto de la impulsividad en la clínica y pronóstico de la ludopatía, en línea con lo sugerido también por la literatura existente en los trastornos por uso de sustancias (Albein-Urios et al., 2014; Krmpotich et al., 2015; Moeller, Dougherty, et al., 2001; Petry, 2001; Rodríguez-Cintas et al., 2016).

CAPÍTULO 5. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

5.1. HIPÓTESIS

- Hipótesis principal: Existen diferencias en los niveles de ácidos grasos esenciales entre los jugadores patológicos más y menos impulsivos según la escala de impulsividad de Barratt (BIS-11) y entre los jugadores patológicos más y menos graves según la South Oaks Gambling Screen (SOGS) y los criterios diagnósticos DSM-IV.
- Hipótesis secundaria: Existen diferencias clínicas y pronósticas entre los jugadores patológicos más y menos impulsivos según la escala de impulsividad de Barratt (BIS-11).

5.2. OBJETIVOS

- El principal objetivo de este trabajo es conocer si existe una asociación entre los ácidos grasos y la impulsividad evaluada por la Escala de Barratt (BIS-11) y la gravedad del juego patológico según la South Oaks Gambling Screen (SOGS) y los criterios diagnósticos DSM-IV.
- El segundo objetivo de este trabajo es evidenciar la existencia de diferencias clínicas y pronósticas en función de la impulsividad de los jugadores patológicos.

CAPÍTULO 6. MATERIAL Y MÉTODO

6.1. PLANTEAMIENTO METODOLÓGICO

El presente trabajo es un estudio de tipo observacional y transversal.

6.2. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA

La población a estudiar son hombres diagnosticados de juego patológico que acuden a la Unidad de Ludopatía del Hospital Universitario Ramón y Cajal.

Los criterios de inclusión son:

- Hombres de raza caucásica.
- Mayores de 18 años.
- Diagnosticados de juego patológico según criterios DSM-IV-TR (APA, 2000).

Los criterios de exclusión son:

- Diagnósticos en algún momento de esquizofrenia, trastorno bipolar, retraso mental o trastorno mental orgánico.
- Dislipemia o tratamiento actual con fármacos hipolipemiantes.

La decisión de incluir únicamente hombres tiene como objetivo lograr una muestra más homogénea, debido a que las diferencias biológicas derivadas del género podrían afectar a variables relacionadas con el juego patológico y con los ácidos grasos esenciales.

En cuanto al tratamiento farmacológico, consideramos que la situación ideal hubiera sido suspender el tratamiento farmacológico o bien sólo incluir casos que estuvieran sin medicación. Sin embargo, no se hizo de esta manera por los problemas éticos y metodológicos que ello hubiera supuesto.

Asimismo, la existencia de otros trastornos psiquiátricos en eje I (distimia, trastorno de ansiedad, fobia social, etc.) y en eje II, no se consideraron criterios de exclusión dada la elevada comorbilidad con el juego patológico y la riqueza descriptiva que pueden proporcionar.

Se incluyeron finalmente cincuenta y cinco hombres diagnosticados de juego patológico, según criterios DSM-IV-TR (APA, 2000), que acudieron a la Unidad de Ludopatía del Hospital Ramón y Cajal. A todos ellos se les proporcionó información completa de las características del estudio y aceptaron participar en él mediante la firma de un consentimiento informado. El proyecto de investigación fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC).

6.3. DESCRIPCIÓN DE LOS INSTRUMENTOS

Se utilizó un protocolo a modo de historia clínica diseñada por nosotros, para recoger variables sociodemográficas, antecedentes personales y familiares y toda la información de la clínica e historia del juego.

Además se utilizaron los siguientes instrumentos:

- DSM-IV Criterios diagnósticos de juego patológico (APA, 1994).
- South Oaks Gambling Screen (SOGS), validación española (Echeburúa, Báez, Fernández-Montalvo y Páez, 1994), utilizada como screening del juego patológico.
- Entrevista Clínica Estructurada para los Trastornos Mentales del Eje I del DSM-IV (SCID-I) (First et al., 2004), utilizada para evaluar comorbilidad y criterios de exclusión.
- Conner's Adult ADHA Diagnostic Interview for DSM-IV (CAADID) (Epstein, 2006), utilizada para realizar el diagnóstico de TDAH.
- Escala de depresión de Hamilton (HDRS) (Hamilton, 1960) y de ansiedad (HARS) (Hamilton, 1959) para la cuantificación de síntomas de depresión y ansiedad.
- Escalas destinadas a medir variables de personalidad:
 - Desde un punto de vista dimensional: Inventario de temperamento y carácter de Cloninger revisado (TCI-R) (Cloninger et al., 1993).
 - Desde un punto de vista categorial: Entrevista Clínica Estructurada para los Trastornos de la Personalidad del Eje II del DSM-IV (SCID-II) (First et al., 2004).
- Escala de impulsividad de Barratt (BIS-11) (Oquendo et al., 2001), destinada a la medición específica de impulsividad.

A continuación pasaré a describir de forma más exhaustiva aquellos que han sido relevantes para la realización del presente trabajo.

6.3.1. PROTOCOLO DE RECOGIDA DE DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS Y CLÍNICOS

El protocolo está diseñado por nosotros y consta de dos partes:

- La primera se refiere a variables sociodemográficas, antecedentes personales y familiares.
- La segunda parte está orientada a recoger la clínica e historia del juego.

6.3.2. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE JUEGO PATOLÓGICO DEL DSM-IV

Está basado en los criterios diagnósticos del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales DSM-IV (Stinchfield, 2003). Es un test autoaplicado que consta de

19 preguntas, que parafrasean los 10 ítems del DSM-IV para el diagnóstico de juego patológico. El formato de respuesta es sí o no. Para cada ítem hay dos preguntas, excepto para la del criterio número 4 (“¿Está más irritable cuando le interrumpen o para de jugar?”), que es sólo una pregunta. Nueve de los diez criterios tiene dos ítems, y si uno de ellos está contestado en la dirección afirmativa del trastorno, se considera que se cumple el criterio. Las puntuaciones van de 0 a 10 y un valor de 5 o más, se considera indicativo de juego patológico según el DSM-IV. Utilizamos la validación al castellano (Jiménez-Murcia et al., 2009).

En la última edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-5) se incluye un especificador de gravedad. Así, se consideraría leve si cumple 4-5 ítems, moderado si cumple 6-7 ítems y grave si cumple 8-9 ítems (APA, 2013). Basándonos en eso, y adaptando el rango de valores de los criterios diagnósticos DSM-IV utilizados en esta tesis, se da por supuesta también la validez para evaluar la gravedad del juego patológico con este instrumento, con la siguiente categorización:

- Leve: 5-6 ítems
- Moderado: 7-8 ítems.
- Grave: 9-10 ítems.

6.3.3. SOUTH OAKS GAMBLING SCREEN

El cuestionario de juego patológico South Oaks Gambling Screen (SOGS) fue desarrollado por Lesieur y Blume (Lesieur & Blume, 1987) con una versión mejorada por estos mismos autores en 1993 (Lesieur & Blume, 1993) y actualmente constituye el instrumento más fiable y válido para diagnosticar el juego patológico, así como el más utilizado en diferentes contextos y culturas. Una limitación del SOGS es que las preguntas tienen carácter atemporal y que, por ello, no es sensible al cambio terapéutico. La versión española utilizada en este trabajo fue validada en 1994 (Echeburúa, Báez, Fernández-Montalvo, & Páez, 1994) y tiene utilidad tanto para screening como para diagnóstico, ya que las diferencias entre las puntuaciones de los jugadores patológicos y los controles son muy acentuadas.

El SOGS es un cuestionario que consta de 20 ítems, por lo que su aplicación resulta rápida en aproximadamente 5-10 minutos. Se presenta de forma autoaplicada, aunque también puede cumplimentarse durante la entrevista clínica (Echeburúa et al., 1994). Está basado en los criterios diagnósticos del DSM-III (APA, 1980), pero se adapta a las modificaciones introducidas por el DSM-III-R (APA, 1987). En realidad consta de 16 ítems, y el último tiene 10 alternativas que puntúan por separado. Este cuestionario discrimina específicamente entre sujetos normales y jugadores patológicos. Las puntuaciones están determinadas por el número de preguntas que revelan una respuesta “de riesgo”. El rango de puntuaciones modificado en la versión española oscila de 0 a 19, ya que hay que tener en cuenta que se eliminó uno de los ítems y que no se valoran el 1,2,3,12 y 16i. Se ha establecido para esta validación del cuestionario un punto de corte

de 4 o más para una sensibilidad del 100% y una especificidad del 98%. En la versión original el punto de corte es 5 pero la sensibilidad en este caso es sólo del 95%. Es por ello que con la versión española aumenta la sensibilidad diagnóstica (Echeburúa et al., 1994).

A pesar de que originalmente el SOGS se desarrolló para la detección de la ludopatía en la práctica clínica, su uso se ha extendido a otros fines, incluida la valoración de gravedad del problema de juego, habiendo demostrando su validez para ello (Stinchfield, 2002). De hecho es habitual entre los estudios de juego patológico utilizar este instrumento con este último objetivo (Alessi & Petry, 2003; Brevers et al., 2012; Ciccarelli et al., 2016; Cosenza & Nigro, 2015; Madden et al., 2009; Marazziti et al., 2014). Cabe señalar, que además existe una correlación moderada-alta entre la puntuación en el SOGS y los criterios DSM-IV y otros indicadores de gravedad de problemas de juego (Petry, 2003; Stinchfield, 2002).

En el presente estudio hemos establecido una serie de puntos de corte categóricos para evaluar los datos, que concuerdan con los establecidos con algún estudio previo (Alessi & Petry, 2003). Así según las puntuaciones el problema de juego patológico podría considerarse:

- Leve: 4-8
- Moderado: 9-13
- Grave: 14-19

6.3.4. INVENTARIO DE TEMPERAMENTO Y CARÁCTER REVISADO

Cloninger (Cloninger, 1987) denomina temperamento a aquellos rasgos dependientes de factores neurobiológicos heredables y carácter a aquellos modulados por entes externos a la neurobiología. Para describir el temperamento utiliza tres dimensiones básicas: búsqueda de novedades, evitación del daño y dependencia de la recompensa. Posteriormente añade la persistencia al temperamento y desarrolla las dimensiones que compondrían el carácter: autodirección, cooperación y autotrascendencia (Cloninger et al., 1993).

El Inventario de Temperamento y Carácter (TCI) valora estas cuatro dimensiones temperamentales, de origen hereditario, junto a tres dimensiones del carácter, de procedencia ambiental (Cloninger et al., 1993).

Las cuatro dimensiones temperamentales son:

- Búsqueda de novedades: empuja al individuo a la actividad exploratoria.
- Evitación de daño: induce al individuo al escape de situaciones amenazantes.
- Dependencia a la recompensa: determina la tendencia del individuo a actuar buscando aprobación y aceptación del entorno.

- Persistencia: define la tendencia a repetir conductas que han sido reforzadas de forma positiva anteriormente, aunque hayan perdido su valor positivo en el momento actual.

Cloninger propone que la búsqueda de novedades es una función conductual de la actividad dopaminérgica mesolímbica, basándose en varios hallazgos procedentes de la experimentación animal y farmacológica. La evitación de daño deriva de la actividad de sistemas cerebrales que incluyen el sistema septo-hipocámpico y las proyecciones serotoninérgicas de los núcleos del rafe. Los trastornos de personalidad según el modelo de Cloninger, vendrían dados por la distribución desequilibrada del nivel de estas dimensiones (Díaz Marsá et al., 1998).

En cuanto a las dimensiones caracteriales, Cloninger (Mateos Agut, Ruiz Molina, & de la Gándara, 2001) propone las siguientes:

- Autodirección: Mide la habilidad de un individuo para controlar, regular y adaptar su conducta, ajustándose a una situación de acuerdo con unas metas y valores escogidos individualmente. Puntuaciones bajas, implican la existencia de sentimientos de inferioridad, baja autoestima, tendencia a culpar a los otros de sus problemas, inmadurez y tendencia a reacciones infantiles. Por el contrario, puntuaciones elevadas, describen individuos maduros, líderes, eficaces y bien organizados, con adecuada autoestima, capaces de admitir faltas, sienten que su vida tiene un sentido y un propósito, capaces de demorar su satisfacción para lograr sus metas.
- Cooperatividad: Mide las diferencias individuales en la capacidad de aceptar e identificarse con otras personas. Este factor se diseñó para medir los aspectos del carácter relacionados con la amabilidad frente al egoísmo agresivo y la hostilidad. Los individuos poco cooperativos se definen como socialmente intolerantes, desinteresados con las otras personas, no tienden a ayudar y son vengativos. Por el contrario, los cooperativos son tolerantes, empáticos, útiles y compasivos.
- Autotrascendencia: Se corresponde con la identificación del individuo con un todo, del cual procede, y del que es una parte esencial. Incluye un estado de conciencia de unidad en el que no existe ningún Yo individual, porque no hay ninguna distinción significativa entre yo y el otro y la persona es absolutamente consciente de ser una parte integrada de la evolución del cosmos. Se ha considerado que las personas que tienen un concepto trascendente de la vida y meditan tienen una mayor satisfacción en la vida, una comunicación sexual más frecuente y una mayor efectividad personal, que va desarrollándose a lo largo de la maduración.

El TCI-R es una prueba autoadministrada que se compone de 240 ítems, que se responden en una escala de Likert de 5 opciones. Mide cuatro dimensiones temperamentales y tres caracteriales, cada una de ellas con un número variable de subescalas, entre 3 y 5. Incluido

dentro de esos 240 ítems se encuentra una escala de validez de 5 ítems (Gutiérrez-Zotes et al., 2004).

6.3.5. ESCALA DE IMPULSIVIDAD DE BARRATT

La undécima revisión de la escala de impulsividad de Barratt (Patton et al., 1995) es uno de los instrumentos más ampliamente utilizados en la literatura científica para evaluar la impulsividad (Stanford et al., 2009). En este trabajo utilizamos la versión validada al castellano que es adecuada para población española (Oquendo et al., 2001).

Es una escala autoaplicable diseñada para valorar el constructo de la impulsividad desde la personalidad y lo comportamental. Tras once revisiones ha pasado de una versión inicial de 80 ítems (Barratt, 1959) a los 30 de la actualidad, que se distribuyen en tres subescalas. El valor de la impulsividad total resulta de la suma de la puntuación en las tres subescalas (Stanford et al., 2009):

- Impulsividad atencional/cognitiva: se refiere a la tendencia a tomar decisiones rápidas. Se caracteriza por la fatiga, la tendencia a la distracción y la dificultad para mantener la actividad sostenida y focalización de la atención.
- Impulsividad motora: es la tendencia a actuar sin pensar.
- Impulsividad no planificada: se refiere a la falta de pensamiento en el futuro. Dificultades en la planificación mental de actividades diarias, particularmente cuando la planificación requiere evaluar y elegir entre múltiples y complejas opciones comportamentales.

Cada uno de los 30 ítems tiene cuatro opciones de respuesta de frecuencia (nunca o raramente, de vez en cuando, a menudo y siempre/casi siempre), permitiendo una puntuación de 1, 2, 3 o 4, o su inversa, dependiendo de la pregunta (Salvo & Castro, 2013). La puntuación total puede por tanto variar en un rango comprendido entre 30 y 120 (Tárrega et al., 2015).

- Impulsividad Cognitiva: consta de 8 ítems (4, 7, 10, 13, 16, 19, 24 y 27), con puntuaciones posibles entre 8 y 32.
- Impulsividad Motora: consta de 10 ítems (2, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 23, 26 y 29), con puntuaciones posibles entre 10 y 40.
- Impulsividad no Planeada: consta de 12 ítems (1, 3, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 22, 25, 28 y 30) con puntuaciones posibles entre 12 y 48.

Una cuestión importante es el punto de corte para considerar a un individuo como impulsivo. Se propuso que la puntuación límite para definir al sujeto como impulsivo fuera 74 (Patton et al., 1995). No obstante, los datos actuales sugieren que el punto de corte que defina a un individuo como impulsivo sea 72. Así, Stanford propone estos puntos de corte del instrumento (Stanford et al., 2009):

- Altamente impulsivos (> o igual de 72).
- Normalidad (entre 52-71)

- Muy poco impulsivos (< o igual que 51).

6.3.6. HAMILTON DEPRESIÓN RATING SCALE (HDRS)

Es una escala heteroaplicada que proporciona una puntuación global de gravedad del cuadro depresivo. La versión original está formada por 21 ítems y fue publicada en 1960 (Hamilton, 1960). Existe una versión reducida realizada por el mismo autor de 17 ítems, que es la utilizada en este estudio. La puntuación global se obtiene sumando las puntuaciones de cada ítem, con un rango de puntuación en la escala de 17 ítems que en la versión española es de 0 a 54. Los puntos de corte para definir los niveles de gravedad de la depresión recomendados por la Asociación de Psiquiatría Americana son los siguientes:

- Sin depresión: 0-7
- Leve: 8-13
- Moderada: 14-18
- Grave: 19-22
- Muy grave: 23 o más

6.3.7. HAMILTON ANXIETY RATING SCALE (HARS)

Se trata de una escala heteroaplicada de 14 ítems. Cada ítem se valora en una escala de 0 a 4 puntos. Hamilton reconoce que el valor máximo de 4 es principalmente un punto de referencia y que raramente debería alcanzarse en pacientes no hospitalizados. Sólo algunas cuestiones hacen referencia a signos que pueden observarse durante la entrevista, por lo que el paciente debe ser interrogado sobre su estado en los últimos días. La puntuación total es la suma de las de cada uno de los ítems. El rango va de 0 a 56 puntos.

A pesar de la ausencia de baremos estandarizados, algunos autores sugieren que una puntuación mayor o igual a 14 indica ansiedad clínicamente significativa.

6.4. DESCRIPCIÓN DE PROCEDIMIENTOS

6.4.1. OBTENCIÓN DE PLASMA Y MEMBRANAS ERITROCITARIAS

Para la obtención de plasma y membranas eritrocitarias se partió de 3-5mL de sangre anticoagulada con EDTA-K₃ que se centrifugó a 3.000rpm durante 15min y se separó la fase superior correspondiente al plasma. Las membranas eritrocitarias se obtuvieron tras un lavado con PBS y posterior lisado por choque osmótico con agua destilada fría. El lisado se centrifugó a 20.000g durante 20min obteniéndose el pellet correspondiente a las membranas de eritrocitos que se disolvió en PBS y se almacenó a -80°C para su posterior procesamiento.

6.4.2. ANÁLISIS DE ÁCIDOS GRASOS POR CROMATOGRAFÍA DE GASES y DETECCIÓN POR ESPECTROMETRÍA DE MASAS

El análisis de ácidos grasos se realizó en la Sección de Cromatografía del Servicio de Bioquímica Clínica del Hospital Universitario Ramón y Cajal, basándose en el método descrito por Lepage y Roy (Lepage & Roy, 1986). Se partió de 100L de muestra (plasma o extracto de membrana eritrocitaria), a los que se añadieron 50L de patrón interno (C17:0 y C23:0, 40g/mL cada uno). Seguidamente se transesterificaron con cloruro de acetilo en metanol (1,75mL de metanol y 100 L de cloruro de acetilo por muestra) durante 18 horas a 50°C. Los metilésteres de los ácidos grasos obtenidos se analizaron por cromatografía de gases con detección por espectrometría de masas. La columna empleada fue una HP-INNOWAX® (30m, 0,25M, 0,1mm). La temperatura del inyector se fijó a 250°C y las muestras se inyectaron en modo splitless. Se inyectaron 0,2µL de muestra para el plasma. El horno del cromatógrafo de gases operó a una temperatura inicial de 50°C hasta 200°C a 25°C/min, seguidamente se incrementó la temperatura hasta 230°C a 1,5°C/min y se mantuvo durante 8min. El tiempo total de cada inyección fue de 35 min. El espectrómetro de masas operó en modo SIM (selective ion monitoring), con un dwell time de 25msec. Se seleccionó un ión cuantificador y tres iones cualificadores (cuant, q1, q2, q3) para C17:0, C23:0 y C20:0 (74, 55, 87, 143), para AA y EPA (79, 180, 150, 108) y para DHA (79, 166, 150, 108). La estabilidad del tiempo de retención se fijó utilizando bloqueo del tiempo de retención (RTL) respecto al pico del ácido araquídico (C20:0).

La concentración de AA, EPA y DHA se obtuvo tras integración de las señales correspondientes a los iones cuantificadores para estas sustancias e interpolación del valor de las áreas sobre las curvas de calibración a 6 niveles (100g, 50g, 25g, 12,5g, 6,25g y 3.125g) construidas a partir de un patrón de concentración conocida (GLC-462, NuCheck-INC) empleando el método del patrón interno. La composición porcentual de AA, EPA y DHA en cada muestra se realizó dividiendo la concentración de cada ácido graso por la concentración de ácidos grasos totales en cada muestra.

6.5. DESCRIPCIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

La presente investigación se desarrolló reclutando personas que entre mayo del 2010 y junio de 2011, decidieron acudir voluntariamente a la Unidad de Ludopatía del Hospital Universitario Ramón y Cajal para recibir tratamiento y orientación.

Los instrumentos utilizados en este trabajo, fueron incluidos en un protocolo que se llevó a cabo en dos entrevistas realizadas por la autora de la tesis y otros médicos psiquiatras que recibieron el necesario entrenamiento:

- En la primera entrevista se diagnosticaba el juego patológico según criterios DSM-IV-TR (America Psychiatric Association, 2000) y se administraba una historia clínica estructurada, diseñada por nosotros y orientada a recoger los datos sociodemográficos e historia de juego. Tras ello, y si no existían criterios de

exclusión, se les informaba y preguntaba si deseaban participar en la investigación actual a través del consentimiento informado. A los que aceptasen participar en el estudio mediante firma de dicho consentimiento, se les hacía entrega de los instrumentos autoaplicados (SOGS, SCID-II, BIS-11, TCI-R).

- A la segunda consulta acudían sólo los participantes del estudio. Se les extraía una analítica (en ayunas), traían las escalas autoaplicadas (SOGS, SCID-II, BIS-11, TCI-R) ya rellenas y se les administraba la segunda parte del protocolo. Esta segunda parte consistía en la administración de los instrumentos heteroaplicados orientados a diagnosticar comorbilidad psiquiátrica (SCID-I, HDRS y HARS), incluido el diagnóstico de TDAH (CAADID) y evaluar la dieta preguntando de forma retrospectiva por la frecuencia de ingesta aproximada durante el último año de alimentos ricos en PUFA (pescado azul y frutos secos).

Las muestras de sangre se recogieron bajo condiciones estandarizadas en tubos de 10ml anticoagulados con EDTA-K₃. A continuación, de forma inmediata, se llevaron al Servicio de Bioquímica Clínica del Hospital Universitario Ramón y Cajal, para analizar los ácidos grasos mediante el procedimiento de cromatografía de gases y detección por espectrometría de masas descrito con anterioridad.

Los participantes no recibieron gratificación de ningún tipo por su participación en el estudio.

6.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La descripción de los datos cualitativos se ha realizado en forma de frecuencias absolutas y porcentajes y los datos cuantitativos mediante media, desviación típica (DT), mínimo y máximo, mediana y rango intercuartílico (P25-P75).

Los datos cualitativos entre grupos, dependiendo de la distribución, se compararon a través del test de la Chi-cuadrado o el test exacto de Fisher.

En la comparación de datos cuantitativos entre dos grupos se realizó mediante el test de la de U-Mann Whitney y, entre más de dos grupos, el test de Kruskal-Wallis. Las comparaciones múltiples entre los grupos se han realizado corrigiendo el valor de p por el método de Bonferroni.

La correlación entre datos cuantitativos se estudió con el coeficiente de Rho Spearman.

Todas las pruebas estadísticas se han considerado bilaterales y como valores significativos, aquellos inferiores a 0.05.

Los datos se han analizado con el programa estadístico SPSS 20.0.

CAPÍTULO 7. RESULTADOS

7.1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA

7.1.1. CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS

7.1.1.1. EDAD

La edad media del total de la muestra es de 41 años con una desviación estándar de 11,885. El valor mínimo es 22 y el máximo 75 años.

La edad de la muestra por intervalos se muestra en la tabla 7.1.1.1.

Tabla 7.1.1.1. Edad en intervalos.

Edad en intervalos		
	N	%
De 18 a 29 años	7	12,7
De 30 a 44 años	25	45,5
De 45 a 64 años	21	38,2
65 o más	2	3,6
Total	55	100

7.1.1.2. ESTADO CIVIL

En cuanto al estado civil de la muestra, cómo se puede ver en la siguiente tabla (tabla 7.1.1.2.), la mayor parte de los jugadores estaban solteros o convivían con sus parejas.

Tabla 7.1.1.2. Estado civil.

Estado civil		
	N	%
Soltero	20	36,4
Casado o Conviviente	25	45,5
Divorciado o Separado	7	12,7
Viudo	3	5,4
Total	55	100

7.1.1.3. NIVEL EDUCATIVO

El nivel educativo de la muestra se refleja en la siguiente tabla 7.1.1.3.

Tabla 7.1.1.3. Nivel educativo.

Nivel educativo		
	N	%
Primaria incompleta	2	3,6
Primaria completa	17	30,9
Bachillerato incompleto	12	21,8
Bachillerato completo	10	18,2
Formación profesional	5	9,1
Diplomatura	2	3,6
Licenciatura	7	12,7
Total	55	100

Cómo puede observarse, el 56,3% de la muestra no había llegado a completar estudios de bachillerato. El 18,2% había terminado bachillerato con un bajo porcentaje de la muestra con formación profesional (9,1%), diplomatura (3,6%) o licenciatura (12,7%).

7.1.1.4. SITUACIÓN ACTUAL

La situación laboral de la muestra en el momento de la entrevista se muestra a continuación (tabla 7.1.1.4.).

Tabla 7.1.1.4. Situación actual.

Situación actual		
	N	%
Estudiante	2	3,6
Empleado media jornada	4	7,3
Empleado jornada completa	33	60
Desempleado	11	20
Jubilado	4	7,3
Incapacidad	1	1,8
Total	55	100

7.1.2. ANTECEDENTES PERSONALES

7.1.2.1. SALUD FÍSICA

El 83,6% (n=46) de la muestra tenía buena salud física.

7.1.2.2. CONSUMO DE TÓXICOS

El 67,3% (n=37) de los jugadores patológicos reconocía tener una adicción al tabaco en el momento de la entrevista.

El 12,7% (n=17) de los jugadores patológicos reconocía tener una adicción al alcohol en el momento de la entrevista.

El 7,3% (n=4) de los jugadores patológicos reconocía tener una adicción a otras drogas en el momento de la entrevista.

7.1.2.3. PSIQUIÁTRICA

El 77,8% (n=42) de la muestra no había visitado durante la infancia ni adolescencia a ningún profesional de Salud Mental y del 20,4% (n=11) que sí lo había hecho, el 82% fue con un psicólogo.

7.1.2.4. EN RELACIÓN AL JUEGO

En relación a los antecedentes personales de juego, un 56,4% (n=31) de la muestra de jugadores patológicos había buscado ayuda con anterioridad, que fundamentalmente fue de tipo psicoterapia individual (n=10) y grupos de autoayuda (n=16). La gran parte de ellos (35,7%) consideraba que ésta no le había ayudado nada.

7.1.3. ANTECEDENTES FAMILIARES

7.1.3.1. JUEGO PATOLÓGICO

El 40% (n=22) de los ludópatas tenían antecedentes familiares de juego patológico. En el 72,7% (n=16) de los casos se trataba de uno de los padres, el 18,2% (n=4) un tío, el 4,5% (n=1) un hermano y en el 4,5% (n=1) de un padre y hermano.

7.1.3.2. TRASTORNO POR USO DE ALCOHOL

El 36,4% (n=20) de los ludópatas tenían antecedentes familiares de trastorno por uso de alcohol. En el 42,1% (n=8) de los casos se trataba de uno de los padres, el 26,3% (n=5) un hermano y en el 21,1% (n=4) de un padre y hermano.

7.1.3.3. TRASTORNO POR USO DE SUSTANCIAS

El 14,5% (n=8) de los ludópatas tenían antecedentes familiares de consumo de otros tóxicos. En el 75% (n=6) de los casos se trataba de un hermano.

7.1.4. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DEL JUEGO

7.1.4.1. CARACTERÍSTICAS DEL JUEGO

Como puede observarse en la tabla 7.1.4.1.1., el tipo de juego predominante en nuestra muestra son las máquinas tragaperras, con un 83,3%.

Tabla 7.1.4.1.1. Tipo de juego problema.

Tipo de juego problema		
	N	%
Máquinas	46	83,6
Cartas	1	1,8
Lotería	4	7,3
Otros juegos de casino	4	7,3
Total	55	100

Siendo los bares el lugar donde con más frecuencia jugaban, seguido de las salas de juego (tabla 7.1.4.1.2.).

Tabla 7.1.4.1.2. Donde juega con más frecuencia.

Donde juega con más frecuencia		
	N	%
Bares	42	76,4
Salas de juego	12	21,8
Casa propia o de amigos	1	1,8
Total	55	100

A continuación se detallan las sensaciones experimentadas mientras juega (tabla 7.1.4.1.3.) y después de jugar (tabla 7.1.4.1.4.).

Tabla 7.1.4.1.3. Sensación experimentada mientras juega.

Sensación experimenta mientras juega		
	N	%
Placer/gratificación	10	18,2
Descarga de tensión	11	20
Olvida problemas	14	25,5
Genera tensión/angustia	16	29,1
Otros	4	7,3
Total	55	100

IMPULSIVIDAD Y ÁCIDOS GRASOS ESENCIALES EN EL JUEGO PATOLÓGICO

Tabla 7.1.4.1.3. Sensación experimentada después de jugar.

Sensación experimentada después de jugar		
	N	%
Depende de si gana o pierde	23	41,8
Sentimientos negativos	22	40
Rabia/enojo	10	18,2
Total	55	100

Si se examina el problema de juego en el momento de la entrevista (tablas 7.1.4.1.4. y tabla 7.1.4.1.5.), la mayor parte de los ludópatas refirieron que hacía más de dos meses que no jugaban (44%) y referían que el mes que más problemas habían tenido con el juego había sido al menos hacía tres meses (68,9%).

Tabla 7.1.4.1.4. Última vez que jugó.

Última vez que jugó		
	N	%
Hace 7 días o menos	9	18
Entre 8 a 15 días	3	6
Entre 16 y 30 días	7	14
Entre 31 y 60 días	9	18
Hace 61 o mas días	22	44
Total	50	100
Perdidos	5	
Total	55	

Tabla 7.1.4.1.5. Mes del último año, en que tuvo más problemas.

Mes del ultimo año, con más problemas		
	N	%
Mes actual	2	4,4
Mes pasado	6	13,3
2 meses atrás	6	13,3
3 o mas meses atrás	31	68,9
Total	45	100
Perdidos	10	
Total	55	

Respecto a la frecuencia con la que jugaban, como se muestra en la tabla 7.1.4.1.6., se puede observar que un 58,2% lo hacían casi a diario.

Tabla 7.1.4.1.6. Con que frecuencia apostaba.

Con que frecuencia apostaba		
	N	%
Entre 5-7 días a la semana	32	58,2
Entre 3 y 4 días a la semana	6	10,9
1 o 2 días a la semana	9	16,4
1 o 2 días al mes	8	14,5
Total	55	100

Si se analiza la cantidad de dinero gastada en el juego, el 70,9% (n39) refería que siempre o casi siempre gastaba todo el dinero que llevaba encima (tabla 7.1.4.1.7.).

Tabla 7.1.4.1.7. Con que frecuencia gasta todo el dinero que lleva.

Frecuencia de haber gastado todo el dinero que lleva		
	N	%
Siempre o casi siempre	39	70,9
La mitad de las veces	12	21,8
Casi nunca o nunca	4	7,3
Total	55	100

En relación al porcentaje de ingresos, el 66% (35) de los ludópatas reconocía gastar en juego una cantidad de entre el 75 y 100% de sus ingresos (tabla 7.1.4.1.8.).

Tabla 7.1.4.1.8. Porcentaje de ingresos gastados en juego.

Porcentaje de ingresos gastados en juegos		
	N	%
10% o menos	1	1,9
Entre 16 y 25%	6	11,3
Entre 26 y 50%	4	7,5
Entre 59 y 75%	5	9,4
Entre 75 y 100%	35	66
No tiene ingresos	2	3,8
Total	53	100
Perdidos	2	
Total	55	

IMPULSIVIDAD Y ÁCIDOS GRASOS ESENCIALES EN EL JUEGO PATOLÓGICO

La suma total del dinero gastado en juego se muestra en la tabla 7.1.4.1.9., con una media de 3085,56 euros gastados al mes y una mediana de 1350 euros gastados al mes (el 50% de la muestra gastó esa cantidad o menos).

Tabla 7.1.4.1.9. Suma total de dinero mensual gastado en juego.

Suma total mensual de lo que gastó en apuestas en intervalos		
	N	%
Menos o igual a 300	2	3,7
Entre 301 y 600	9	16,7
Entre 601 y 900	6	11,1
Entre 901 y 1200	8	14,8
Entre 1201 y 2000	10	18,5
Entre 2001 y 3000	9	16,7
Entre 3001 y 6000	5	9,3
6001 o más	5	9,3
Total	54	100
Perdidos	1	
Total	55	

El máximo de pérdidas de dinero gastado en juego en un día se muestra en la tabla 7.1.4.1.10.

Tabla 7.1.4.1.10. Máximo de pérdidas en euros gastadas en juego en un día.

Máximo de euros gastados en un día		
	N	%
Menos o igual a 100	9	16,4
Entre 101 y 300	14	25,5
Entre 301 y 600	17	30,9
Entre 601 y 900	5	9,1
Entre 901 y 1200	3	5,5
Entre 1201 y 2000	4	7,3
Entre 2001 y 3000	1	1,8
Entre 3001 y 6000	1	1,8
6001 o más	1	1,8
Total	55	100

IMPULSIVIDAD Y ÁCIDOS GRASOS ESENCIALES EN EL JUEGO PATOLÓGICO

El máximo de horas invertido jugando en un día se muestra en la tabla 7.1.4.1.11., con una media de 5,57 horas y una mediana de 5 horas (el 50% de la muestra jugaba una media de 5 horas al día o menos).

Tabla 7.1.4.1.11. Máximo de horas invertidas jugando en un día.

Máximo de horas jugando en un día en intervalos		
	N	%
Menos de 1	6	10,9
Entre 1 y 2	7	12,7
Entre 3 y 4	9	16,4
Entre 5 y 7	16	29,1
Entre 8 y 10	11	20
Más de 10	6	10,9
Total	55	100

7.1.4.2. CURSO DEL JUEGO PATOLÓGICO

La edad por intervalos en la que los ludópatas comenzaron a jugar al juego problema se muestra en la tabla 7.1.4.2.1., con una media de edad de 23,62 años y una mediana de 20 años (el 50% de la población jugar al juego problema a esa edad o más joven).

Tabla 7.1.4.2.1. Edad a la que comenzó a jugar al juego problema en intervalos.

Edad a la que comenzó a jugar al juego problema en intervalos		
	N	%
17 años o menos	14	25,5
Entre 18 y 25 años	24	43,6
Entre 26 y 45 años	14	25,5
Entre 46 y 60 años	2	3,6
61 o más	1	1,8
Total	55	100

IMPULSIVIDAD Y ÁCIDOS GRASOS ESENCIALES EN EL JUEGO PATOLÓGICO

La edad por intervalos en la que los ludópatas refirieron el juego comenzó a ser un problema o patológico se muestra en la tabla 7.1.4.2.2., con una media de edad de 33,09 años y una mediana de 31 años (el 50% de la muestra refirió que el juego se convirtió en patológico a esa edad o más joven).

Tabla 7.1.4.2.2. Edad a la que el juego problema comenzó a ser patológico en intervalos.

Edad a la que este juego comenzó a ser patológico en intervalos		
	N	%
Entre 18 y 25 años	17	30,9
Entre 26 y 45 años	26	47,3
Entre 46 y 60 años	11	20
61 o más	1	1,8
Total	55	100

Teniendo en cuenta la edad a la que comenzó a jugar y la edad en la que el juego comenzó a ser patológico se puede obtener el tiempo de progresión, con una media de 9,13 años y una mediana de 7 años (el 50% de la muestra tenía ese tiempo de progresión o menos).

Respecto a la presencia de periodos de abstinencia, el 76,4% de los ludópatas refirieron haber tenido al menos un episodio de al menos un mes de duración sin jugar, exceptuando el actual (del momento de la entrevista).

En la tabla 7.1.4.2.3. se muestra en intervalos el número de episodios de al menos un mes de duración sin jugar.

Tabla 7.1.4.2.3. Número de episodios de al menos un mes de duración sin jugar en intervalos.

Número de episodios de al menos un mes de duración sin jugar		
	N	%
Ninguno	1	2,2
Entre 1 y 2	21	46,7
Entre 3 y 4	5	11,1
Entre 5 y 6	7	15,6
7 o más	11	24,4
Total	45	100
Perdidos	10	
Total	55	

En la tabla 7.1.4.2.4. se muestra en intervalos el número de meses del episodio de abstinencia más largo.

Tabla 7.1.4.2.4. Número de meses del episodio de abstinencia más largo en intervalos.

Número de meses del episodio de abstinencia más largo en intervalos		
	N	%
1 mes	6	12,8
Entre 2 y 4	23	48,9
Entre 5 y 6	9	19,1
Entre 7 y 12	3	6,4
Entre 13 y 24	3	6,4
61 meses o más	3	6,4
Total	47	100
Perdidos	8	
Total	55	

7.1.4.3. DESENCADENANTES DEL JUEGO

El desencadenante principal por el que el juego se hizo patológico se detalla en la tabla 7.1.4.3. En esta tabla se puede observar como la soledad y aburrimiento (27,3%), junto con el afán de dinero (20%) son los factores desencadenantes más frecuentes.

Tabla 7.1.4.3. Desencadenante principal del juego patológico.

Desencadenante principal		
	N	%
Problemas	2	3,6
Soledad y aburrimiento	15	27,3
Ruptura o perdida afectiva	2	3,6
Afán de reconocimiento	2	3,6
Problemas económicos	6	10,9
Afán de dinero	11	20
Jubilación	2	3,6
Disponibilidad de tiempo	3	5,5
Otros	5	9,1
No sabe	7	12,7
Total	55	100

7.1.4.4. CONSECUENCIAS DEL JUEGO

Respecto a las consecuencias del juego, a continuación se detallan las áreas afectadas:

- Un 92,7% (n=51) reconoció que el juego había afectado a sus estudios.

- Un 90,9% (n=50) reconoció que el juego había afectado a su economía.
- Un 89,1% (n=49) reconoció que el juego había afectado a su familia.
- Un 85,5% (n=47) reconoció que el juego había afectado a su pareja.
- Un 67,3% (n=37) reconoció que el juego había afectado a su salud mental.
- Un 58,2% (n=32) reconoció que el juego había afectado a su vida social.
- Un 38,2% (n=21) reconoció que el juego había afectado a su trabajo.
- Un 23,6% (n=13) reconoció que el juego había afectado a su salud física.
- Un 18,2% (n=10) reconoció que el juego había afectado a su situación legal.

Respecto a las consecuencias legales del juego:

- Un 30,9% (n=17) reconoció haber robado.
- Un 16,4% (n=9) reconoció haber estafado.
- Un 16,4% (n=9) reconoció haber cometido fraudes laborales.
- Un 12,7% (n=7) reconoció haber malversado fondos.
- Un 12,7% (n=7) tenía deudas.
- Un 11,1% (n=6) tenía algún juicio pendiente.
- Un 9,1% (n=5) reconoció haber cometido otros delitos.
- Ninguno había estado en prisión.

7.1.5. COMORBILIDAD PSIQUIÁTRICA

7.1.5.1. TRASTORNO POR USO DE SUSTANCIAS

El 38,2% de los ludópatas de la muestra (n=21) reconocía haber tenido a lo largo de la vida un trastorno por consumo de alcohol.

El 32,7% de los ludópatas de la muestra (n=18) reconocía haber tenido a lo largo de la vida un trastorno por consumo de otras sustancias.

El 25,5% de los ludópatas de la muestra (n=14) reconocía haber tenido a lo largo de la vida un trastorno por consumo de cannabis.

El 21,8% de los ludópatas de la muestra (n=12) reconocía haber tenido a lo largo de la vida un trastorno por consumo de cocaína.

En relación a otras sustancias, sólo dos ludópatas tuvieron un trastorno por uso de anfetaminas y uno por opiáceos.

7.1.5.2. DEPRESIÓN

El 18,2% (n=10) de los ludópatas tenía en el momento de la entrevista un episodio depresivo mayor.

La prevalencia a lo largo de la vida de depresión mayor en la muestra era de 29,1% (n=16).

La evaluación de los síntomas depresivos según la escala de Hamilton de Depresión, señala una puntuación media de 4,85, con una desviación estándar de 4,279 y una mediana de 3. El valor mínimo fue 0 y el máximo 15.

Si categorizamos los resultados de la Hamilton de Depresión se observa en la tabla 7.1.5.2. como el 21,8% de los ludópatas podía considerarse, presentaban síntomas leves de depresión y el 5,5% de los ludópatas síntomas moderados.

Tabla 7.1.5.2. Hamilton Depresión categorizada.

Hamilton Depresión		
	N	%
No depresión (0-7)	40	72,7
Leve (8-13)	12	21,8
Moderada (14-18)	3	5,5
Grave (19-22)	0	0,0
Muy grave (≥ 23)	0	0,0
Total	55	100

7.1.5.3. ANSIEDAD

El 5,5% (n=3) de los ludópatas tenía en el momento de la entrevista un trastorno de ansiedad.

La prevalencia a lo largo de la vida de trastorno de ansiedad en la muestra era de 12,7% (n=7).

La evaluación de los síntomas ansiosos según la escala de Hamilton de Ansiedad, señala una puntuación media de 7,16, con una desviación estándar de 8,101 y una mediana de 5. El valor mínimo fue 0 y el máximo 39.

Si categorizamos los resultados de la Hamilton de Ansiedad, se observa en la tabla 7.1.5.3. como el 20% de los ludópatas podía considerarse, presentaban síntomas de ansiedad significativa.

Tabla 7.1.5.2. Hamilton Ansiedad categorizada.

Hamilton Ansiedad		
	N	%
Sin ansiedad (<14)	44	80,0
Ansiedad significativa (≥ 14)	11	20,0
Total	55	100

7.1.5.4. TRASTORNO ADAPTATIVO

El 7,4% (n=4) de los jugadores patológicos tenían un trastorno adaptativo en el momento de la entrevista.

7.1.5.5. TRASTORNOS DE PERSONALIDAD

La prevalencia total de trastorno de personalidad en la muestra de ludópatas fue de un 30,9% (n=17). De ellos, existía un claro predominio en el cluster B:

- Antisocial un 7,3%
- Paranoide un 7,3%
- Límite un 5,5%
- Narcisista un 3,6%
- Evitativo un 3,6%
- Obsesivo un 1,8%
- Pasivo-agresivo un 1,8%

7.1.5.6. TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN E HIPERACTIVIDAD (TDAH)

El 10,9% (n=6) de los ludópatas cumplía criterios diagnósticos de TDAH del adulto.

Asimismo, el 18,2% (n=10) de los ludópatas cumplía criterios de TDAH a lo largo de la vida.

7.1.5.7. OTRAS CONDUCTAS IMPULSIVAS

En relación a la presencia de otro tipo de conductas impulsivas a lo largo de la vida:

- El 27,3% (n=15) reconocía haber tenido o tener ideación o intentos de suicidio.
- El 14,5% (n=8) reconocía haber tenido o tener adicción a los videojuegos.
- El 10,9% (n=6) reconocía haber tenido o tener adicción a la comida. No obstante, mediante la entrevista clínica estructurada, sólo uno tuvo diagnóstico de un trastorno de la conducta alimentaria tipo bulimia nerviosa.
- El 7,3% (n=4) reconocía haber tenido o tener adicción a las compras.
- El 7,3% (n=4) reconocía haber tenido o tener adicción al sexo.
- El 5,5% (n=3) reconocía haber tenido conductas de cleptomanía.
- El 5,5% (n=3) reconocía haber tenido o tener adicción a internet.
- El 3,6% (n=2) reconocía haber tenido conductas pirómanas.

7.1.6. RASGOS DIMENSIONALES DE PERSONALIDAD (TCI-R)

En relación a los rasgos dimensionales de personalidad según el TCI-R las puntuaciones fueron las siguientes:

- Búsqueda de novedad: la muestra obtuvo una media de 114,53 con una desviación estándar de 12,34 y una mediana de 114. El valor mínimo fue 88 y el máximo 144.
- Evitación de riesgo: la muestra obtuvo una media de 95,06 con una desviación estándar de 19,795 y una mediana de 94. El valor mínimo fue 55 y el máximo 145.
- Dependencia de recompensa: la muestra obtuvo una media de 97,13 con una desviación estándar de 18,231 y una mediana de 98. El valor mínimo fue 44 y el máximo 139.
- Persistencia: la muestra obtuvo una media de 104,86 con una desviación estándar de 24,269 y una mediana de 105. El valor mínimo fue 50 y el máximo 159.
- Autodirectividad: la muestra obtuvo una media de 133,6 con una desviación estándar de 23,242 y una mediana de 135. El valor mínimo fue 51 y el máximo 178.
- Cooperatividad: la muestra obtuvo una media de 132,6 con una desviación estándar de 16,701 y una mediana de 134. El valor mínimo fue 92 y el máximo 160.
- Autotrascendencia: la muestra obtuvo una media de 56,4 con una desviación estándar de 15,46 y una mediana de 54. El valor mínimo fue 30 y el máximo 104.

Si se categorizan las puntuaciones en cada una de las dimensiones en bajo, medio y alto, de acuerdo con los puntos de corte sugeridos en un estudio realizado para la validación del instrumento en población española (Gutiérrez-Zotes et al., 2004), obtendríamos los resultados mostrados a continuación.

Como puede observarse en la tabla 7.1.6.1., un 73,6% de los jugadores patológicos de la muestra tenía puntuaciones elevadas en la dimensión de búsqueda de novedad (tabla 7.1.6.1.).

Tabla 7.1.6.1. Búsqueda de novedad categorizada.

Búsqueda de novedad		
	N	%
Bajo (≤ 90)	2	3,8
Medio (91-106)	12	22,6
Alto (≥ 107)	39	73,6
Total	53	100

IMPULSIVIDAD Y ÁCIDOS GRASOS ESENCIALES EN EL JUEGO PATOLÓGICO

En relación a la dimensión de evitación de daño, las puntuaciones se encontraron repartidas de forma más homogénea, con un 41,5% de los ludópatas con puntuaciones acordes con la media poblacional en hombres españoles (tabla 7.1.6.2.).

Tabla 7.1.6.2. Evitación de daño categorizada.

Evitación de daño		
	N	%
Bajo (≤ 83)	13	24,5
Medio (84-100)	22	41,5
Alto (≥ 101)	18	34
Total	53	100

En la dimensión de dependencia de recompensa, un 45,3% de los ludópatas de la muestra tenía puntuaciones bajas según el estudio de Gutierrez-Zotes (2004) (tabla 7.1.6.3.).

Tabla 7.1.6.3. Dependencia de recompensa categorizada.

Dependencia de recompensa		
	N	%
Bajo (≤ 95)	24	45,3
Medio (96-112)	21	39,6
Alto (≥ 113)	8	15,1
Total	53	100

En la dimensión de persistencia, un 47,2% de la muestra tenía puntuaciones bajas según el estudio de Gutierrez-Zotes (2004) (tabla 7.1.6.4.).

Tabla 7.1.6.4. Persistencia categorizada.

Persistencia		
	N	%
Bajo (≤ 104)	25	47,2
Medio (105-125)	19	35,8
Alto (≥ 126)	9	17
Total	53	100

En relación a la autodirectividad, del mismo modo, la mayor parte de los pacientes de nuestra muestra (64,2%) tenía puntuaciones bajas (tabla 7.1.6.5.).

Tabla 7.1.6.5. Autodirectividad categorizada.

Autodirectividad		
	N	%
Bajo (≤ 139)	34	64,2
Medio (140-160)	12	22,6
Alto (≥ 161)	7	13,2
Total	53	100

En la dimensión cooperatividad, las puntuaciones se encuentran repartidas de forma más homogénea, con un 43,4% de los ludópatas con puntuaciones bajas y un 37,7% con puntuaciones normales (tabla 7.1.6.6.).

Tabla 7.1.6.6. Cooperatividad categorizada.

Cooperatividad		
	N	%
Bajo (≤ 131)	23	43,4
Medio (132-148)	20	37,7
Alto (≥ 149)	10	18,9
Total	53	100

En la dimensión autotrascendencia, un 54,7% de los ludópatas tenía puntuaciones bajas (tabla 7.1.6.7.).

Tabla 7.1.6.7. Autotrascendencia categorizada.

Autotrascendencia		
	N	%
Bajo (≤ 55)	29	54,7
Medio (56-71)	16	30,2
Alto (≥ 72)	8	15,1
Total	53	100

7.1.7. ESCALA DE IMPULSIVIDAD DE BARRATT (BIS-11)

La media de la puntuación total en la escala de Barratt fue de 70,96, con una desviación estándar de 10,872 y una mediana de 71. El valor mínimo fue 50 y el máximo 103.

Los resultados categorizados de menos a más impulsivos según las puntuaciones totales en la escala de Barratt se muestran en la tabla 7.1.7.1. y como se puede observar, tan sólo

hay un jugador patológico con una puntuación muy poco impulsiva, existiendo una elevada proporción (45,3%) de altamente impulsivos.

Tabla 7.1.7.1. Categorización de menos a más impulsivos según las puntuaciones en la escala de Barratt.

Total Barratt categorizada		
	N	%
Muy poco impulsivos (≤ 51)	1	1,9
Normalidad (52-71)	29	52,8
Altamente impulsivos (≥ 72)	24	45,3
Total	54	100
Perdidos	1	
Total	55	

Si dividimos en subescalas:

- Impulsividad cognitiva: la media fue 18,5, con una desviación estándar de 2,989 y una mediana de 18,5. El valor mínimo fue 11 y el máximo 26.
- Impulsividad motora: la media fue 22,61, con una desviación estándar de 5,101 y una mediana de 21. El valor mínimo fue 13 y el máximo 36.
- Impulsividad no planeada: la media fue 29,94, con una desviación estándar de 5,564 y una mediana de 29. El valor mínimo fue 20 y el máximo 46.

Se categorizaron las subescalas en más y menos impulsividad de cada uno de los subtipos, utilizando el mismo método que en un estudio reciente (Leppink, Redden, & Grant, 2016), que estableció como punto de corte las puntuaciones medias de la muestra en cada una de las subescalas. Ellos justificaron la no consideración de los intervalos de confianza alrededor de dicha media, correspondientes a puntuaciones moderadas, por el pequeño tamaño muestral (tablas 7.1.7.2, 7.1.7.3 y 7.1.7.4.).

Tabla 7.1.7.2. Impulsividad cognitiva categorizada en más y menos impulsividad cognitiva.

Impulsividad cognitiva		
	N	%
<18,5	27	50
$\geq 18,5$	27	50
Total	54	100
Perdidos	1	
Total	55	

IMPULSIVIDAD Y ÁCIDOS GRASOS ESENCIALES EN EL JUEGO PATOLÓGICO

Tabla 7.1.7.3. Impulsividad motora categorizada en más y menos impulsividad motora.

Impulsividad motora		
	N	%
<22,61	32	59,3
>=22,61	22	40,7
Total	54	100
Perdidos	1	
Total	55	

Tabla 7.1.7.2. Impulsividad no planeada categorizada en más y menos impulsividad no planeada.

Impulsividad no planeada		
	N	%
<29,94	29	53,7
>=29,94	25	46,3
Total	54	100
Perdidos	1	
Total	55	

7.1.8. SOUTH OAKS GAMBLING SCREEN (SOGS)

La puntuación media en la SOGS fue 12,65, con una desviación estándar de 3,059 y una mediana de 12,5. El valor mínimo fue 8 y el máximo 17.

Los resultados categorizados de menos a más gravedad según las puntuaciones en el SOGS se muestran en la tabla 7.1.8. y como se puede observar, un 40,8% de la muestra tienen un juego patológico que podría considerarse grave, un 42,9% moderado y un 16,3% leve.

Tabla 71.8. Puntuación del SOGS categorizado de menor a mayor gravedad.

SOGS Categorizado		
	N	%
Leve (4-8)	8	16,3
Moderado (9-13)	21	42,9
Grave (14 o más)	20	40,8
Total	49	100
Perdidos	6	
Total	55	

7.1.9. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DSM-IV

La puntuación media en criterios DSM-IV fue 7,6, con una desviación estándar de 1,479 y una mediana de 8. El valor mínimo fue 5 y el máximo 10.

Si categorizamos a los jugadores patológicos basándonos en el especificador de gravedad del DSM-5 (APA, 2013) como se explica en el apartado 6.3.2., quedarían los grupos como se muestra en la tabla 7.1.9.

Tabla 7.1.9. Categorización de la gravedad según la puntuación en DSM-IV.

Gravedad según DSM-IV		
	N	%
Leve (5-6)	11	20
Moderado (7-8)	28	50,9
Grave (9-10)	16	29,1
Total	55	100

7.1.10. ÁCIDOS GRASOS ESENCIALES

7.1.10.1. COMPOSICIÓN PORCENTUAL DE ÁCIDOS GRASOS ESENCIALES

La composición porcentual de ácidos grasos esenciales en membrana de eritrocito y plasma se muestran respectivamente a continuación en las tablas 7.1.10.1 y 7.1.10.2. Dicha composición porcentual se obtuvo dividiendo la concentración de cada ácido graso por la concentración de ácidos grasos totales en cada una de las muestras.

Tabla 7.1.10.1.1. Composición porcentual de ácidos grasos esenciales en membrana de eritrocito (E). D.T.: desviación típica.

	Media Porcentual	D.T.	Mínimo	Máximo	Mediana
Omega-3 (E)	5,025	1,213	2,837	8,872	4,777
Omega-6 (E)	28,522	2,465	22,958	34,321	28,612
EPA (E)	0,274	0,168	0,100	1,018	0,226
DHA (E)	3,622	0,939	1,337	6,452	3,502
ALA (E)	0,040	0,024	0,000	0,151	0,036
AA (E)	14,464	2,154	9,409	17,963	14,661
LA (E)	9,475	1,634	5,474	15,037	9,513
Omega-6/Omega-3 (E)	5,999	1,529	3,000	10,940	5,982
AA/EPA (E)	67,911	34,012	10,970	169,540	60,478
AA/DHA (E)	4,31096	1,685785	1,995	13,434	4,03599

IMPULSIVIDAD Y ÁCIDOS GRASOS ESENCIALES EN EL JUEGO PATOLÓGICO

Tabla 7.1.10.1.2. Composición porcentual de ácidos grasos esenciales en plasma (P). D.T.: desviación típica.

	Media Porcentual	D.T.	Mínimo	Máximo	Mediana
Omega-3 (P)	2,318	0,863	1,282	4,940	2,032
Omega-6 (P)	38,710	5,372	15,318	47,241	39,546
EPA (P)	0,349	0,290	0,099	1,519	0,253
DHA (P)	1,521	0,555	0,724	3,450	1,422
ALA (P)	0,206	0,095	0,095	0,735	0,190
AA (P)	7,224	1,831	3,806	10,874	7,052
LA (P)	29,186	5,944	0,063	37,222	29,470
Omega-6/Omega-3 (P)	18,604	5,799	3,440	28,600	19,714
AA/EPA (P)	30,156	16,932	3,220	81,070	28,416
AA/DHA (P)	5,18491	1,822265	1,843	9,371	5,0691

7.1.10.2. CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA DE ÁCIDOS GRASOS ESENCIALES

La concentración plasmática de ácidos grasos esenciales se muestra a continuación en la tabla 7.1.10.2.1.

Tabla 7.1.10.2.1. Concentración plasmática de ácidos grasos esenciales (Pm). D.T.: desviación típica.

	Media	D.T.	Mínimo	Máximo	Mediana
Omega3 (Pm)	65,44	29,04	33,56	165,02	56,34
Omega6 (Pm)	1081,11	244,95	391,93	1589,41	1062,59
EPA (Pm)	9,83	7,88	2,12	42,73	7,29
DHA (Pm)	42,92	19,17	20,89	115,26	34,58
ALA (Pm)	5,86	3,23	2,28	23,06	5,54
AA (Pm)	204,54	75,35	101,99	394,35	194,74
LA (Pm)	811,58	200,85	1,61	1145,42	822,93
Omega6/Omega3 (Pm)	18,60	5,79	3,44	28,59	19,71
AA/EPA (Pm)	30,15	16,93	3,22	81,06	28,41
AA/DHA (Pm)	5,18	1,82	1,84	9,37	5,06

7.2. ANÁLISIS DE LOS ÁCIDOS GRASOS ESENCIALES

En este estudio, se analizó en la muestra de jugadores patológicos la posible relación entre los ácidos grasos esenciales (composición porcentual en membrana de eritrocito y plasma y la concentración en plasma) y la impulsividad evaluada por la BIS-11 y la gravedad evaluada por el SOGS y DSM-IV.

7.2.1. ESCALA DE IMPULSIVIDAD DE BARRATT (BIS-11)

7.2.1.1. COMPOSICIÓN PORCENTUAL DE ÁCIDOS GRASOS ESENCIALES

Como variable cuantitativa únicamente se encuentra una correlación estadísticamente significativa, aunque débil y negativa, entre el cociente AA/EPA en membrana de eritrocito y la puntuación total en la escala de impulsividad de Barratt. Es decir a menor valor del cociente AA/EPA mayor puntuación en la escala de Barratt (ver tabla 7.2.1.1.1.).

Tabla 7.2.1.1.1. Correlaciones entre las puntuaciones totales en escala de Barratt y la composición porcentual de ácidos grasos en membrana de eritrocito (E).

Correlaciones				
		Rho de Spearman		
		N	Coefficiente de correlación	Valor p
BIS-11 Total	Omega 3 (E)	50	0,180	0,211
	Omega 6 (E)	50	-0,014	0,923
	EPA (E)	50	0,264	0,064
	DHA (E)	50	0,168	0,243
	ALA (E)	50	0,254	0,075
	AA (E)	50	-0,116	0,423
	LA (E)	50	0,224	0,118
	Omega6/Omega3 (E)	50	-0,204	0,155
	AA/EPA (E)	50	-0,281	0,048
	AA/DHA (E)	50	-0,267	0,061

Analizando la posible asociación entre la composición porcentual de ácidos grasos esenciales en membrana de eritrocito y las puntuaciones en las tres subescalas de la BIS-11, tan sólo se logró evidenciar una correlación débil y negativa (-0,283), estadísticamente significativa ($p < 0,05$), entre la composición porcentual del cociente AA/DHA en membrana de eritrocito y las puntuaciones en la subescala de impulsividad no planeada.

IMPULSIVIDAD Y ÁCIDOS GRASOS ESENCIALES EN EL JUEGO PATOLÓGICO

Como variable categorial, como se puede observar en la tabla 7.2.1.1.2., se encuentran diferencias estadísticamente significativas según la categorización de la escala de impulsividad de Barratt por las puntuaciones totales (muy poco impulsivos, normalidad y altamente impulsivos). Así los pacientes altamente impulsivos mostraron una mayor composición porcentual de EPA en membrana de eritrocito y un menor valor del cociente AA/EPA y AA/DHA en membrana de eritrocito que los pacientes con una impulsividad dentro de la normalidad.

Tabla 7.2.1.1.2. Comparación de la composición porcentual de ácidos grasos esenciales en eritrocito (E) entre los ludópatas con puntuaciones totales altamente impulsivas y puntuaciones totales de normalidad en escala de Barratt.

BIS-11 Total		Media	D.T.	Mínimo	Máximo	Comparación
		Valor p				
Omega 3 (E)	52-71	4,693	0,886	2,837	6,635	0,090 U-Mann Whitney
	>=72	5,429	1,465	3,328	8,872	
Omega 6 (E)	52-71	28,668	2,186	23,976	33,272	0,856 U-Mann Whitney
	>=72	28,628	2,727	24,041	34,321	
EPA (E)	52-71	0,222	0,094	0,100	0,487	0,022 U-Mann Whitney
	>=72	0,336	0,220	0,112	1,018	
DHA (E)	52-71	3,375	0,755	1,337	4,779	0,075 U-Mann Whitney
	>=72	3,911	1,093	2,177	6,452	
ALA (E)	52-71	0,035	0,018	0,000	0,086	0,056 U-Mann Whitney
	>=72	0,048	0,031	0,000	0,151	
AA (E)	52-71	14,862	1,872	11,415	17,963	0,284 U-Mann Whitney
	>=72	14,138	2,337	9,765	17,892	
LA (E)	52-71	9,016	1,014	6,593	10,816	0,041 U-Mann Whitney
	>=72	10,059	2,152	5,474	15,037	
Omega6/Omega3 (E)	52-71	6,355	1,454	3,650	10,940	0,082 U-Mann Whitney
	>=72	5,642	1,611	3,000	9,640	
AA/EPA (E)	52-71	79,133	34,754	24,410	169,540	0,015 U-Mann Whitney
	>=72	55,990	29,928	10,970	136,290	
AA/DHA (E)	52-71	4,743	1,942	2,389	13,434	0,015 U-Mann Whitney
	>=72	3,872	1,245	1,995	6,982	

A continuación en la figura 7.2.1.1.2. se muestra un gráfico con las diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) entre la composición porcentual de EPA, AA/EPA y AA/DHA en membrana de eritrocito de los ludópatas más y menos impulsivos.

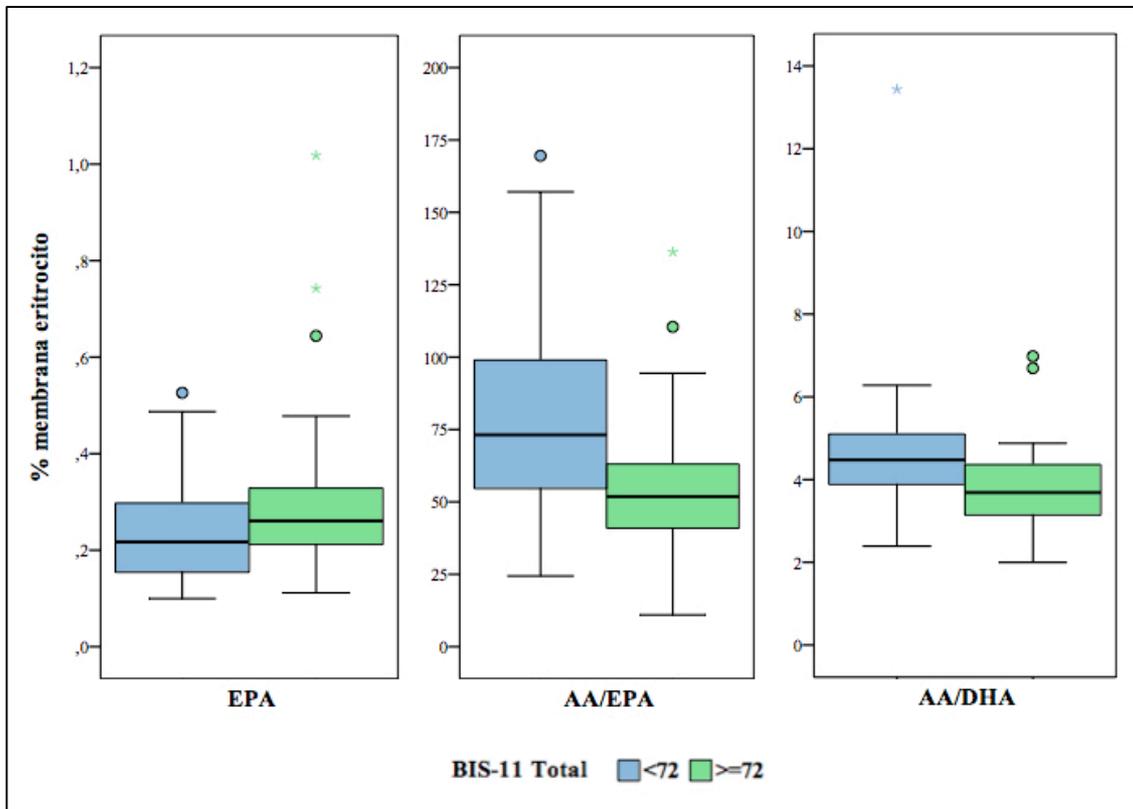


Figura 7.2.1.1.2. Comparación de la composición porcentual de ácidos grasos esenciales en membrana de eritrocito entre los ludópatas con puntuaciones totales altamente impulsivas (≥ 72) y puntuaciones totales de normalidad en escala de Barratt (< 72) ($p < 0,05$).

Las correlaciones y comparaciones de la composición porcentual de ácidos grasos esenciales en plasma y puntuaciones en escala de impulsividad de Barratt (tanto total como de las tres subescalas) no lograron evidenciar asociaciones ni diferencias estadísticamente significativas.

7.2.1.2. CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA DE ÁCIDOS GRASOS ESENCIALES

Como variable cuantitativa no se encuentra correlación estadísticamente significativa entre las concentraciones plasmáticas y las puntuaciones totales en la escala de impulsividad de Barratt. Analizando esto en cada una de las subescalas, tan sólo se logró evidenciar una correlación débil y negativa entre las concentraciones plasmáticas de ALA (ácido alfa-linolénico) y las puntuaciones en la subescala de impulsividad cognitiva, como puede observarse en la tabla 7.2.1.2.1.

IMPULSIVIDAD Y ÁCIDOS GRASOS ESENCIALES EN EL JUEGO PATOLÓGICO

Tabla 7.2.1.2.1. Correlación entre las concentraciones plasmáticas de ácidos grasos esenciales (Pm) y puntuaciones en la subescala de impulsividad cognitiva de Barratt.

Correlaciones				
		Rho de Spearman		
		N	Coefficiente de correlación	Valor p
Impulsividad Cognitiva	Omega3 (Pm)	52	-0,158	0,264
	Omega6 (Pm)	52	-0,105	0,461
	EPA (Pm)	52	-0,076	0,594
	DHA (Pm)	52	-0,172	0,224
	ALA (Pm)	52	-0,281	0,044
	AA (Pm)	52	0,059	0,680
	LA (Pm)	52	-0,181	0,198
	Omega6/Omega3 (Pm)	52	0,046	0,747
	AA/EPA (Pm)	52	0,105	0,458
	AA/DHA (Pm)	52	0,214	0,128

Por último, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las concentraciones plasmáticas de los jugadores patológicos categorizados en más y menos impulsivos, según las puntuaciones totales en la escala de impulsividad de Barratt.

7.2.2. GRAVEDAD DEL JUEGO PATOLÓGICO

7.2.2.1. SOUTH OAKS GAMBLING SCREEN (SOGS)

Como variable cuantitativa únicamente se encuentran algunas correlaciones entre las puntuaciones en el SOGS y la composición porcentual de ácidos grasos esenciales en plasma (no en los de membrana de eritrocito), (ver tabla 7.2.2.1.1.). Así se encuentra una correlación estadísticamente significativa que es moderada y positiva, entre las puntuaciones en el SOGS y la composición de omega 3 en plasma, es decir, a mayores puntuaciones en el SOGS, mayor porcentaje de omega 3 en plasma. También se encuentra una correlación estadísticamente significativa que es moderada y positiva, entre las puntuaciones en el SOGS y la composición porcentual de DHA en plasma, es decir, a mayores puntuaciones en el SOGS, mayor porcentaje de DHA en plasma. Por último, se encuentra una correlación estadísticamente significativa, débil y negativa entre las puntuaciones en el SOGS y el cociente omega-6/omega-3 en plasma, es decir, a mayores puntuaciones en el SOGS, menor cociente omega-6/omega-3 en plasma.

Tabla 7.2.2.1.1. Correlación entre la composición porcentual de ácidos grasos esenciales en plasma (P) y las puntuaciones en el SOGS.

Correlaciones				
		Rho de Spearman		
		N	Coefficiente de correlación	Sig. (bilateral)
SOGS	Omega3 (P)	47	0,424	0,003
	Omega6 (P)	47	0,078	0,604
	EPA (P)	47	0,314	0,031
	DHA (P)	47	0,440	0,002
	ALA (P)	47	-0,027	0,860
	AA (P)	47	0,070	0,642
	LA (P)	47	0,036	0,813
	Omega6/Omega3 (P)	47	-0,297	0,043
	AA/EPA (P)	47	-0,242	0,101

Como variable categorial, como se puede observar en la tabla 7.2.2.1.2., se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la composición porcentual de omega 3 en plasma entre los ludópatas con puntuaciones en el SOGS graves (14-19) y menos graves (4-13), con un porcentaje mayor en estos últimos. Asimismo, las composiciones porcentuales de EPA y DHA en plasma también fueron mayores en los jugadores patológicos con puntuaciones en el SOGS graves con diferencias estadísticamente significativas con los menos graves. Por último, el cociente entre los omega-6/omega-3 también fue mayor en los ludópatas con puntuaciones en el SOGS menos graves que en

IMPULSIVIDAD Y ÁCIDOS GRASOS ESENCIALES EN EL JUEGO PATOLÓGICO

los que tuvieron puntuaciones en el SOGS graves, y estas diferencias también fueron estadísticamente significativas.

Tabla 7.2.2.1.2. Comparación de la composición porcentual de ácidos grasos esenciales en plasma (P) según las puntuaciones en el SOGS categorizadas en grave y menos grave.

SOGS		Media	D.T.	Min.	Max.	Percentiles			Comparación Valor p
						25	50	75	
Omega3 (P)	4-13	2,030	0,769	1,282	4,940	1,66	1,80	2,01	0,001 U-Mann Whitney
	14-19	2,581	0,851	1,449	4,933	2,00	2,34	3,23	
Omega6 (P)	4-13	39,229	4,060	30,66	45,214	35,31	41,01	42,28	0,880 U-Mann Whitney
	14-19	38,730	4,746	28,54	47,241	36,09	37,51	43,41	
EPA (P)	4-13	0,265	0,177	0,107	0,839	0,13	0,22	0,27	0,012 U-Mann Whitney
	14-19	0,464	0,394	0,099	1,519	0,23	0,30	0,57	
DHA (P)	4-13	1,324	0,520	0,787	3,450	1,07	1,19	1,38	0,001 U-Mann Whitney
	14-19	1,679	0,491	0,724	2,654	1,42	1,53	1,94	
ALA (P)	4-13	0,214	0,116	0,095	0,735	0,15	0,19	0,25	0,414 U-Mann Whitney
	14-19	0,192	0,068	0,107	0,365	0,14	0,18	0,21	
AA (P)	4-13	6,849	1,918	3,806	10,874	5,25	6,71	8,41	0,138 U-Mann Whitney
	14-19	7,623	1,717	4,487	10,309	6,19	7,87	8,88	
LA (P)	4-13	30,133	4,436	20,99	37,222	27,28	30,29	33,74	0,272 U-Mann Whitney
	14-19	28,784	4,414	20,62	35,933	25,48	29,21	31,51	
Omega6/ Omega3 (P)	4-13	20,934	5,066	8,300	28,600	18,70	21,41	24,70	0,008 U-Mann Whitney
	14-19	16,440	5,285	7,310	26,470	12,58	16,13	20,83	
AA/EPA (P)	4-13	33,641	17,04	8,400	72,060	17,82	31,81	41,93	0,107 U-Mann Whitney
	14-19	26,568	17,92	3,220	81,070	13,60	24,51	36,52	

A continuación en la figura 7.2.2.1.2. se muestra un gráfico con las diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) entre la composición porcentual de omega-3, EPA, DHA y omega-6/omega-3 en plasma de los ludópatas más y menos graves según la puntuación en SOGS.

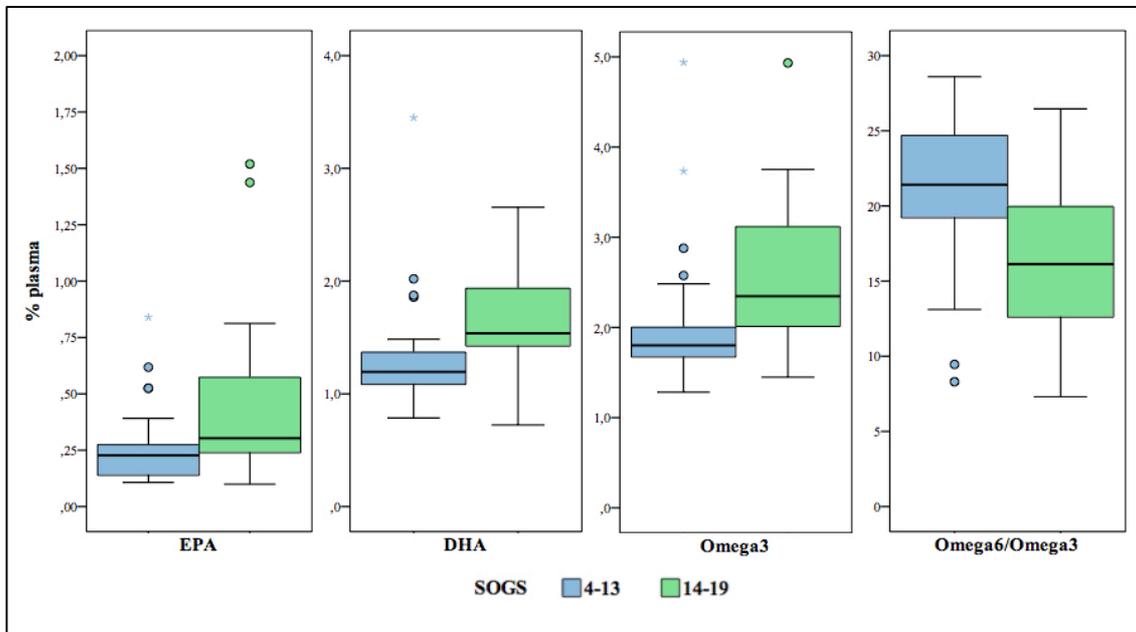


Figura 7.2.2.1.2. Comparación de la composición porcentual de ácidos grasos esenciales en plasma según las puntuaciones en el SOGS categorizadas en grave y menos grave ($p < 0,05$).

En cambio no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la composición porcentual de ácidos grasos esenciales en membrana de eritrocito según la categorización del SOGS.

7.2.2.2. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DSM-IV

Las puntuaciones en los criterios diagnósticos como variable cuantitativa no encuentran correlación estadísticamente significativa entre la composición porcentual de ácidos grasos esenciales en plasma y membrana de eritrocito y las puntuaciones en DSM-IV.

Como variable categorial, tan sólo se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre la composición porcentual de EPA en membrana de eritrocito de los ludópatas con un juego patológico leve y los que tienen un juego patológico moderado y entre el cociente AA/EPA en eritrocito de los ludópatas con un juego patológico leve y los que tienen un juego patológico moderado. Estos resultados se muestran en la tabla 7.2.2.2.

IMPULSIVIDAD Y ÁCIDOS GRASOS ESENCIALES EN EL JUEGO PATOLÓGICO

Tabla 7.2.2.2. Comparación de los niveles de ácidos grasos esenciales en eritrocito (E) según la gravedad del juego patológico, evaluada mediante las puntuaciones en los criterios DSM-IV.

DSM categorizado		Media	D.T.	Mínimo	Máximo	Mediana	Comparación Valor p
Omega3 (E)	Leve	4,305	0,711	2,837	5,115	4,458	0,106 Kruskal-Wallis
	Moderado	5,246	1,170	3,592	8,872	4,984	
	Grave	5,097	1,439	3,328	8,208	4,695	
Omega6 (E)	Leve	29,199	1,598	26,609	31,403	29,398	0,666 Kruskal-Wallis
	Moderado	28,416	2,507	23,976	34,321	28,519	
	Grave	28,251	2,924	22,958	32,083	28,514	
EPA (E)	Leve	0,185	0,060	0,104	0,297	0,164	0,048 Kruskal-Wallis
	Moderado	0,286	0,130	0,100	0,644	0,260	
	Grave	0,313	0,254	0,112	1,018	0,223	
DHA (E)	Leve	3,053	0,734	1,337	4,000	3,195	0,108 Kruskal-Wallis
	Moderado	3,808	0,896	2,559	6,452	3,559	
	Grave	3,657	1,046	2,177	5,684	3,502	
ALA (E)	Leve	0,038	0,019	0,000	0,065	0,037	0,466 Kruskal-Wallis
	Moderado	0,044	0,028	0,000	0,151	0,036	
	Grave	0,035	0,019	0,016	0,088	0,035	
AA (E)	Leve	15,090	1,713	12,668	17,963	15,278	0,470 Kruskal-Wallis
	Moderado	14,206	2,055	9,765	17,892	13,721	
	Grave	14,534	2,635	9,409	17,856	15,046	
LA (E)	Leve	9,181	0,733	7,923	10,289	9,305	0,749 Kruskal-Wallis
	Moderado	9,724	1,889	6,593	15,037	9,539	
	Grave	9,188	1,549	5,474	11,724	9,344	
Omega6/Omega3 (E)	Leve	7,004	1,588	5,340	10,940	6,571	0,081 Kruskal-Wallis
	Moderado	5,668	1,283	3,000	7,760	5,675	
	Grave	5,942	1,730	3,050	9,640	6,032	
AA/EPA (E)	Leve	89,679	30,786	42,590	157,080	89,229	0,031 Kruskal-Wallis
	Moderado	61,272	33,371	19,990	169,540	51,275	
	Grave	65,639	33,230	10,970	136,290	59,557	

Categorizando la muestra según la gravedad del juego por los criterios DSM-IV, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la composición porcentual de ácidos grasos esenciales en plasma.

7.3. ANÁLISIS DE LA IMPULSIVIDAD EVALUADA POR LA ESCALA DE BARRATT (BIS-11)

En segundo lugar se analizó la posible relación entre la escala de impulsividad de Barratt y una serie de características clínicas como el curso del juego patológico, sus antecedentes familiares, así como dimensiones de personalidad evaluadas por el TCI-R, gravedad evaluada por el SOGS y DSM-IV, comorbilidad con trastorno por uso de sustancias, depresión, ansiedad y conductas impulsivas y las consecuencias del juego en área social, laboral y legales.

7.3.1. CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS

7.3.1.1. EDAD

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la edad del grupo de ludópatas más y menos impulsivos, según sus puntuaciones totales en la escala de impulsividad de Barratt (BIS-11) fueran iguales o mayores de 72 o menores de 72 respectivamente.

7.3.1.2. ESTADO CIVIL

No hubo muestra suficiente como para poder realizar una comparación del estado civil entre el grupo más y menos impulsivo. En cualquier caso, tan sólo podría destacarse que hubo una mayor proporción de solteros entre los menos impulsivos (41,4% frente al 25%) y mayor proporción de divorciados o separados entre el grupo más impulsivo (20,8% frente al 6,9%) como puede observarse en la tabla 7.3.1.2.

Tabla 7.3.1.2. Estado civil del grupo menos y más impulsivo según la puntuación BIS-11 total.

			BIS-11 Total		Total
			<72	>=72	
Estado civil	Soltero	N	12	6	18
		% Columna	41,40%	25,00%	34,00%
	Casado o Conviviente	N	13	12	25
		% Columna	44,80%	50,00%	47,20%
	Divorciado o Separado	N	2	5	7
		% Columna	6,90%	20,80%	13,20%
	Viudo	N	2	1	3
		% Columna	6,90%	4,20%	5,60%
Total	N	29	24	53	
	% Columna	100,00%	100,00%	100,00%	

7.3.1.3. NIVEL EDUCATIVO

No hubo muestra suficiente como para poder realizar una comparación del nivel educativo entre el grupo más y menos impulsivo. En cualquier caso, tan sólo podría destacarse que hubo una mayor proporción de ludópatas con bachillerato incompleto entre los menos impulsivos (34,5% frente al 8,3%) y mayor proporción de ludópata con bachillerato completo entre el grupo más impulsivo (25% frente al 10,3%) como puede observarse en la tabla 7.3.1.3.

Tabla 7.3.1.3. Nivel educativo del grupo menos y más impulsivo según la puntuación BIS-11 total.

			BIS-11 Total		Total
			<72	>=72	
Nivel educativo	Primaria incompleta	N	1	1	2
		% Columna	3,40%	4,20%	3,80%
	Primaria completa	N	9	8	17
		% Columna	31,00%	33,30%	32,10%
	Bachillerato incompleto	N	10	2	12
		% Columna	34,50%	8,30%	22,60%
	Bachillerato completo	N	3	6	9
		% Columna	10,30%	25,00%	17,00%
	Formación profesional	N	2	3	5
		% Columna	6,90%	12,50%	9,40%
	Diplomatura	N	1	0	1
		% Columna	3,40%	0,00%	1,90%
	Licenciatura	N	3	4	7
		% Columna	10,30%	16,70%	13,20%
Total	N	29	24	53	
	% Columna	100,00%	100,00%	100,00%	

7.3.2. CURSO DEL JUEGO PATOLÓGICO

7.3.2.1. EDAD A LA QUE COMENZÓ A JUGAR AL JUEGO PROBLEMA

No se encontró correlación entre las puntuaciones totales ni en cada una de las subescalas de la BIS-11 y la edad a la que comenzó a jugar al juego problema, aunque este no fuera patológico. Tampoco se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre la edad a la que comenzó a jugar al juego problema, el grupo de ludópatas más y menos impulsivo según las puntuaciones totales en la BIS-11 (tabla 7.3.2.1.).

IMPULSIVIDAD Y ÁCIDOS GRASOS ESENCIALES EN EL JUEGO PATOLÓGICO

Tabla 7.3.2.1. Comparación de la edad de inicio al juego problema entre el grupo de ludópatas más y menos impulsivo según la BIS-11 total.

	BIS-11 Total	Media	D.T.	Min.	Max.	Percentiles			Comparación Valor p
						25	50	75	
Edad de inicio	<72	25,32	11,779	15	62	18	19	30	0,389 U-Mann Whitney
	>=72	21,13	5,864	12	32	17	20	25	

7.3.2.2. EDAD DE INICIO DEL JUEGO PATOLÓGICO

No se encontró correlación entre las puntuaciones totales ni en cada una de las subescalas de la BIS-11 y la edad de inicio del problema de juego. Tampoco se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo más y menos impulsivo en la edad de inicio (tabla 7.3.2.2.).

Tabla 7.3.2.2. Comparación de la edad de inicio del juego patológico entre el grupo de ludópatas más y menos impulsivo según la BIS-11 total.

	BIS-11 Total	Media	D.T.	Min.	Max.	Percentiles			Comparación Valor p
						25	50	75	
Edad de inicio del juego patológico	<72	34,24	12,1	18	66	24,5	29	45	0,543 U-Mann Whitney
	>=72	31,42	9,46	18	50	22,2	31	38,7	

7.3.2.3. SEGÚN EL TIEMPO DE PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD

No se encontró correlación entre las puntuaciones totales ni en cada una de las subescalas de la BIS-11 y el tiempo de progresión de la enfermedad. Tampoco se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo más y menos impulsivo en el tiempo de progresión.

7.3.3. ANTECEDENTES FAMILIARES

Respecto a la posible asociación entre la impulsividad de los ludópatas y los antecedentes familiares de trastorno por uso de sustancias, alcohol o juego patológico, únicamente se encontró una asociación estadísticamente significativa ($p < 0,01$) con los antecedentes familiares de juego patológico. Así, como puede observarse en la figura 7.3.3., una mayor impulsividad se asociaba a tener más familiares con antecedentes de juego patológico, con proporciones de antecedentes familiares de juego en el 62,5% de los ludópatas más impulsivos frente al 24,1% de los menos impulsivos.

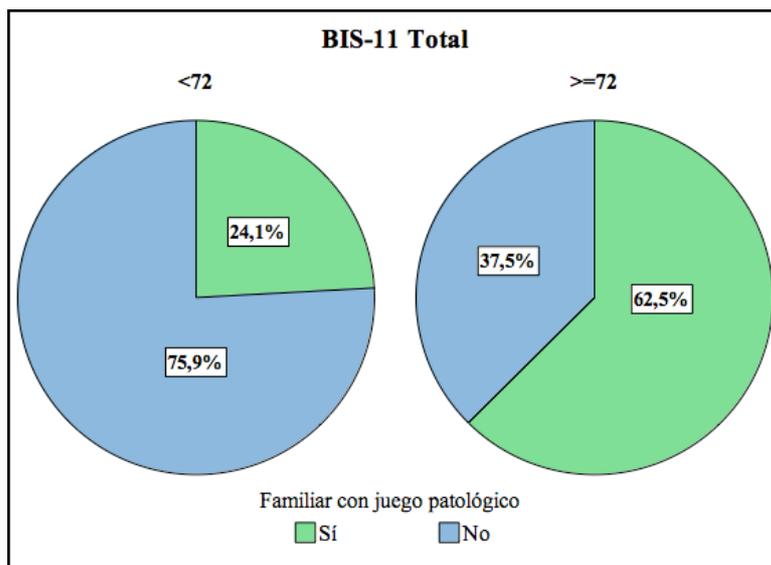


Figura 7.3.3. Asociación entre la impulsividad evaluada por la BIS-11 total y los antecedentes familiares de juego patológico ($p=0,005$).

7.3.4. DIMENSIONES DE PERSONALIDAD (TCI-R)

En esta tesis se encontró una correlación positiva estadísticamente significativa entre la impulsividad total en la BIS-11 y las dimensiones búsqueda de novedad ($r=0,47$, $p<0,001$) y evitación de daño ($r=0,28$, $p<0,05$). Se encontró también una correlación negativa estadísticamente significativa entre la impulsividad total en la BIS-11 y las dimensiones persistencia ($r=-0,33$, $p<0,05$), autodirectividad ($r=-0,63$, $p<0,001$) y cooperatividad ($r=-0,33$, $p<0,05$) (tabla 7.3.4.1.).

Tabla 7.3.4.1. Correlación entre BIS-11 y TCI-R.

Correlaciones				
		Rho de Spearman		
		N	Coefficiente de correlación	Valor p
BIS-11 Total	Búsqueda de novedad	51	0,477	0,000
	Evitación de daño	51	0,289	0,039
	Dependencia de recompensa	51	0,032	0,822
	Persistencia	51	-0,331	0,018
	Autodirectividad	51	-0,633	0,000
	Cooperatividad	51	-0,339	0,015
	Autotrascendencia	51	-0,006	0,968

IMPULSIVIDAD Y ÁCIDOS GRASOS ESENCIALES EN EL JUEGO PATOLÓGICO

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las dimensiones búsqueda de novedad, evitación de daño, persistencia, autodirectividad y cooperatividad del grupo más y menos impulsivo (tabla 7.3.4.2.).

Tabla 7.3.4.2. Comparación de las puntuaciones en el SOGS entre los jugadores patológicos más impulsivos (≥ 72) y menos impulsivos (< 72).

TCI-R	BIS-11 Total	Media	D.T.	Min.	Max.	Percentiles			Comparación Valor p
						25	50	75	
Búsqueda de novedad	<72	108,6	9,9	88	131	102	108	114	0,000 U-Mann Whitney
	≥ 72	122,4	11,2	100	144	115	121	129	
Evitación de daño	<72	88,07	16	55	111	80	93	100	0,026 U-Mann Whitney
	≥ 72	103,5	19,6	76	145	89	99	118	
Dependencia de recompensa	<72	98,14	18,9	44	139	88	98	108,5	0,864 U-Mann Whitney
	≥ 72	97,9	17	57	134	90	99	110	
Persistencia	<72	110,6	21,5	50	156	98,5	110	124	0,024 U-Mann Whitney
	≥ 72	98,3	25,7	51	159	86	99	111	
Autodirectividad	<72	144,9	18,4	108	178	133	143	161	0,000 U-Mann Whitney
	≥ 72	120,1	22	51	151	116,7	123,5	135,2	
Cooperatividad	<72	138	15,3	104	160	129	140	150	0,018 U-Mann Whitney
	≥ 72	127,8	15,7	92	150	119	129,5	139,5	
Autotrascendencia	<72	57,55	17,2	30	104	45,5	54	66	0,739 U-Mann Whitney
	≥ 72	55,14	12,9	37	91	45	52	62,75	

Se encontró una asociación estadísticamente significativa ($p < 0,05$) entre la BIS-11 y la dimensión búsqueda de novedad. Así, el 90,9% de los ludópatas más impulsivos (con puntuaciones en la BIS-11 mayores o iguales a 72) tenían puntuaciones altas en búsqueda de novedad (>106), frente al 58,6% que teniendo puntuaciones altas en búsqueda de novedad eran del grupo menos impulsivo (BIS-11 < 72), (figura 7.3.4.3.).

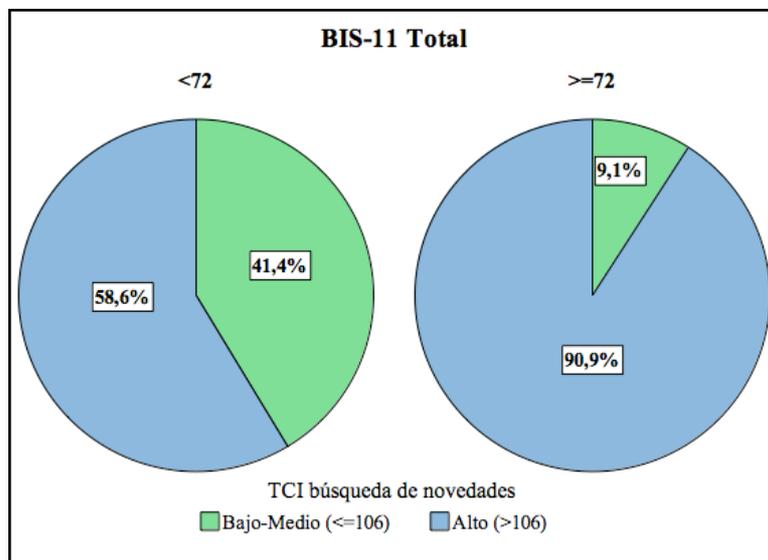


Figura 7.3.4.3. Asociación entre la impulsividad en la BIS-11 y la búsqueda de novedad ($p=0,010$).

Se encontró una asociación estadísticamente significativa ($p < 0,05$) entre la BIS-11 y la dimensión persistencia. Así, el 63,4% de los ludópatas más impulsivos (con puntuaciones en la BIS-11 mayores o iguales a 72) tenían puntuaciones bajas en persistencia (≤ 104), frente al 31% que teniendo puntuaciones bajas en persistencia, eran del grupo menos impulsivo (BIS-11 < 72), (figura 7.3.4.4.).

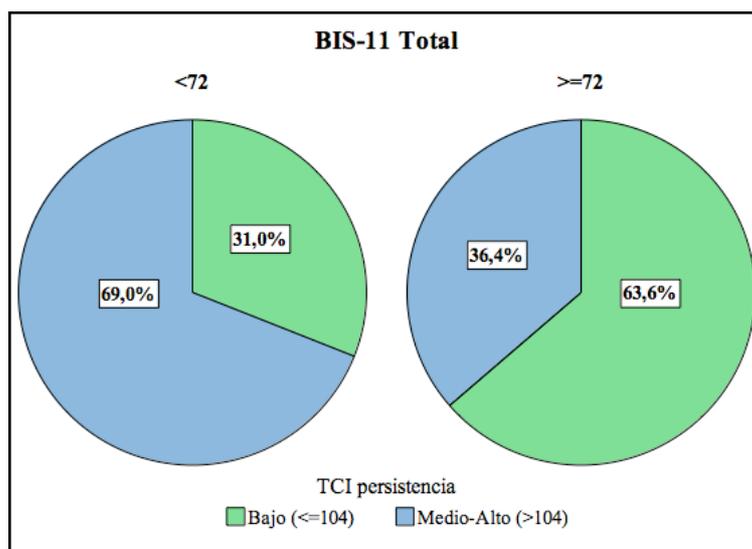


Tabla 7.3.4.4. Asociación entre la impulsividad en la BIS-11 y la persistencia ($p=0,020$).

Se encontró una asociación estadísticamente significativa ($p < 0,005$) entre la BIS-11 y la dimensión autodirectividad. Así, el 86,4% de los ludópatas más impulsivos (con puntuaciones en la BIS-11 mayores o iguales a 72) tenían puntuaciones bajas en autodirectividad (≤ 139), frente al 44,8% que teniendo puntuaciones bajas en autodirectividad, eran del grupo menos impulsivo (BIS-11 < 72), (figura 7.3.4.5.).

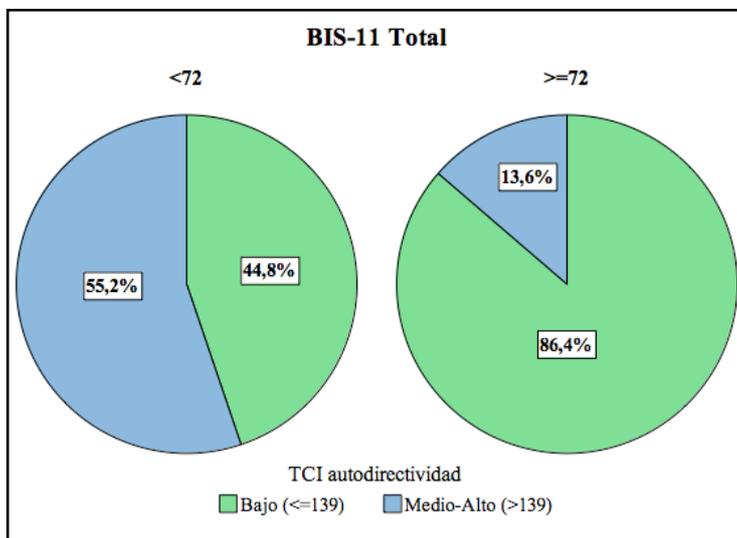


Figura 7.3.4.5. Asociación entre la impulsividad en la BIS-11 y la autodirectividad ($p=0,002$).

Se encontró una asociación estadísticamente significativa ($p < 0,05$) entre la BIS-11 y la dimensión cooperatividad. Así, el 59,10% de los ludópatas más impulsivos (con puntuaciones en la BIS-11 mayores o iguales a 72) tenían puntuaciones bajas en cooperatividad (≤ 131), frente al 27,6% que teniendo puntuaciones bajas en cooperatividad, eran del grupo menos impulsivo (BIS-11 < 72) (figura 7.3.4.6.).

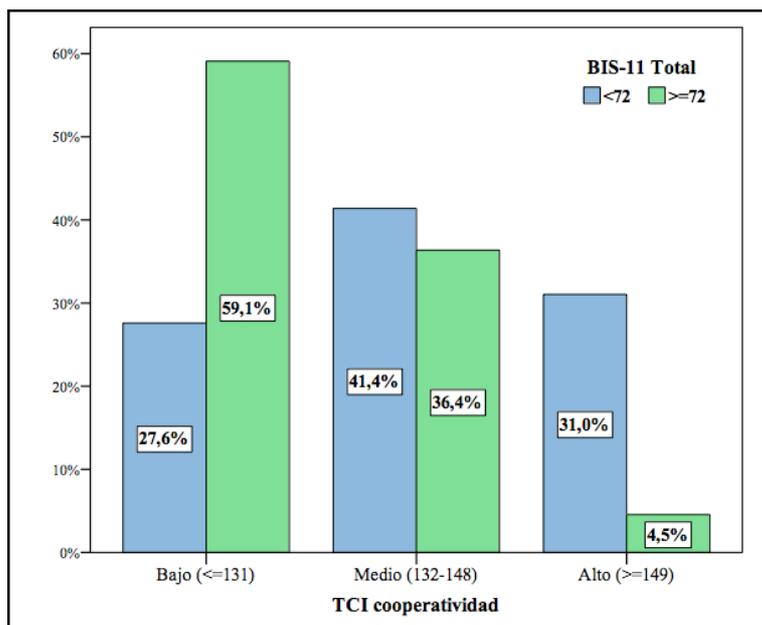


Figura 7.3.4.6. Asociación entre la impulsividad en la BIS-11 y la cooperatividad ($p=0,0023$).

7.3.5. GRAVEDAD DEL JUEGO PATOLÓGICO

7.3.5.1. SOUTH OAKS GAMBLING SCREEN (SOGS)

Se encontró correlación estadísticamente significativa ($p < 0,05$) entre las puntuaciones totales de la BIS-11 y la subescala de impulsividad no planeada, y la gravedad evaluada por el SOGS (tabla 7.3.5.1.1).

Tabla 7.3.5.1.1. Correlación entre BIS-11 y SOGS.

Correlaciones				
		Rho de Spearman		
		N	Coefficiente de correlación	Valor p
SOGS	Barratt total	47	0,353	0,015
	Impulsividad cognitiva	47	0,263	0,071
	Impulsividad motora	47	0,212	0,149
	Impulsividad no planeada	47	0,294	0,043

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) entre la gravedad en el SOGS del grupo más y menos impulsivo (tabla 7.3.5.1.2.).

Tabla 7.3.5.1.2. Comparación de las puntuaciones en el SOGS entre los jugadores patológicos más impulsivos (≥ 72) y menos impulsivos (< 72).

	BIS-11 Total	Media	D.T.	Min.	Max.	Percentiles			Comparación Valor p
						25	50	75	
SOGS	< 72	11,12	3,346	4	17	9	11	13,5	0,029 U-Mann Whitney
	≥ 72	13,27	2,694	8	17	11,5	14	15,25	

Hay una asociación estadísticamente significativa ($p < 0,05$) entre la BIS-11 y el SOGS. Así, el 54,5% de los ludópatas que tenían puntuaciones totales de 72 o más en la BIS-11, tenían una puntuación grave (14-19) en el SOGS, frente al 24% que teniendo puntuaciones graves, tenían puntuaciones en la BIS-11 menores de 72 (figura 7.3.5.1.3.).

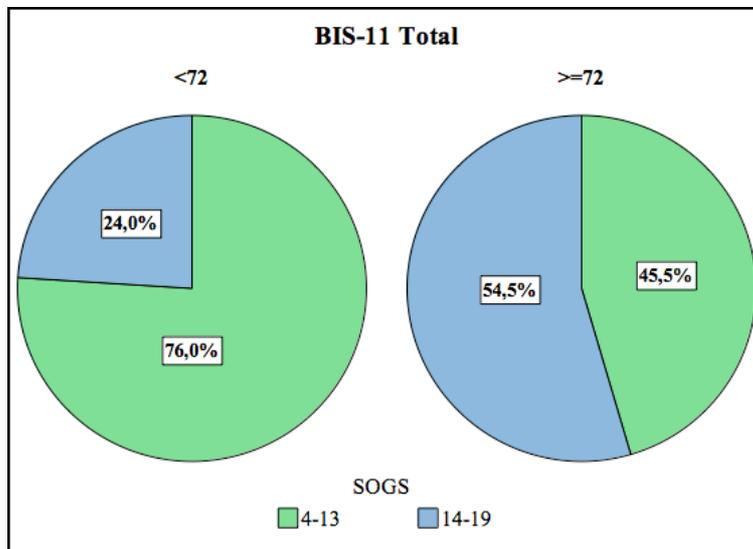


Figura 7.3.5.1.3. Asociación entre la impulsividad en la BIS-11 y la gravedad en el SOGS ($p=0,03$).

Categorizando cada una de las subescalas en dos grupos (más o menos impulsividad cognitiva, motora y no planeada), no se encontraron diferencias estadísticamente significativas de gravedad evaluada por SOGS.

7.3.5.2. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DSM-IV

Se encontró correlación estadísticamente significativa entre las puntuaciones totales y de cada una de las subescalas de la BIS-11 y la gravedad evaluada por el DSM-IV (tabla 7.3.5.2.1.).

Tabla 7.3.5.2.1. Correlación entre BIS-11 y DSM-IV.

Correlaciones				
		Rho de Spearman		
		N	Coefficiente de correlación	Valor p
DSM-IV	BIS-11 Total	53	0,441	0,001
	Impulsividad cognitiva	53	0,461	0,000
	Impulsividad motora	53	0,340	0,012
	Impulsividad no planeada	53	0,335	0,013

IMPULSIVIDAD Y ÁCIDOS GRASOS ESENCIALES EN EL JUEGO PATOLÓGICO

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$) entre la gravedad evaluada por el DSM-IV del grupo más y menos impulsivo (tabla 7.3.5.2.2.).

Tabla 7.3.5.2.2. Comparación de las puntuaciones en DSM-IV entre los jugadores patológicos más impulsivos (≥ 72) y menos impulsivos (< 72).

	BIS-11 Total	Media	D.T.	Min.	Max.	Percentiles			Comparación Valor p
						25	50	75	
DSM-IV	< 72	7,030	1,451	5	10	6	7	8	0,001 U-Mann Whitney
	≥ 72	8,290	1,160	6	10	8	8	9	

Categorizando cada una de las subescalas en dos grupos (más o menos impulsividad cognitiva, motora y no planeada), se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la gravedad evaluada por DSM-IV (tabla 7.3.5.2.3.).

Tabla 7.3.5.2.3. Comparación de las puntuaciones en DSM-IV entre los jugadores patológicos más impulsivos y menos impulsivos en cada una de las subescalas de la BIS-11.

		Media	D.T.	Percentiles			Comparación Valor p	
				25	50	75		
DSM-IV	Impulsividad cognitiva	$< 18,5$	6,96	1,4	6	7	8	0,001 U-Mann Whitney
		$\geq 18,5$	8,33	1,24	8	8	9	
	Impulsividad motora	$< 22,61$	7,31	1,512	6,25	7	8	0,028 U-Mann Whitney
		$\geq 22,61$	8,14	1,32	7,75	8	9	
	Impulsividad no planeada	$< 29,94$	7,21	1,544	6	7	8	0,014 U-Mann Whitney
		$\geq 29,94$	8,16	1,248	7,5	8	9	

Hay una asociación estadísticamente significativa ($p < 0,05$) entre la BIS-11 y el DSM-IV. Así, el 41,7% de los ludópatas que tenían puntuaciones totales de 72 o más en la BIS-11, tenían una puntuación grave en el DSM-IV, frente al 13,8% con puntuación grave, que tenían puntuaciones en la BIS-11 menores de 72 (figura 7.3.5.2.4.).

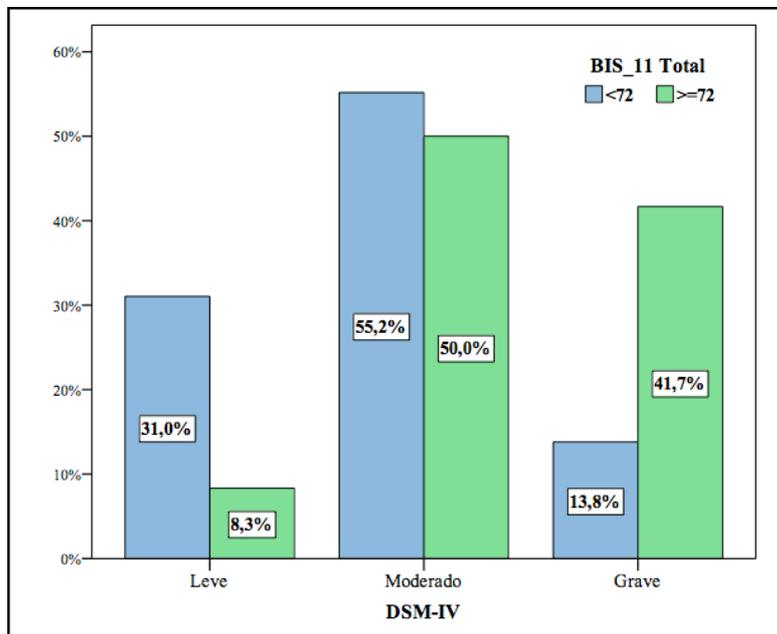


Figura 7.3.5.2.4. Asociación entre la impulsividad en la BIS-11 y la gravedad en el DSM-IV ($p=0,027$).

7.3.6. COMORBILIDAD

7.3.6.1. TRASTORNO POR USO DE SUSTANCIAS

No se encontró asociación estadísticamente significativa entre las puntuaciones totales ni en las subescalas de la BIS-11 y la comorbilidad por trastorno por uso de sustancias o por uso de alcohol en la muestra de jugadores patológicos.

7.3.6.2. HAMILTON DEPRESIÓN

Se encontró una correlación estadísticamente significativa entre las puntuaciones totales y en las subescalas de impulsividad cognitiva y motora de la BIS-11 y las puntuaciones en la escala de Hamilton Depresión (tabla 7.3.6.2.1.).

IMPULSIVIDAD Y ÁCIDOS GRASOS ESENCIALES EN EL JUEGO PATOLÓGICO

Tabla 7.3.6.2.1. Correlación entre la escala de impulsividad de Barratt y la Hamilton Depresión.

Correlaciones				
		Rho de Spearman		
		N	Coefficiente de correlación	Valor p
Hamilton Depresión	BIS-11 Total	53	0,381	0,005
	Impulsividad cognitiva	53	0,427	0,001
	Impulsividad motora	53	0,290	0,033
	Impulsividad no planeada	53	0,258	0,059

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) entre las puntuaciones en la Hamilton Depresión del grupo de ludópatas más y menos impulsivo según las puntuaciones totales en la BIS-11 (tabla y figura 7.3.6.2.2.).

Tabla 7.3.6.2.2. Comparación de las puntuaciones en la Hamilton Depresión entre el grupo de ludópatas más y menos impulsivo según la BIS-11 total.

	BIS-11 Total	Media	D.T.	Min.	Max.	Percentiles			Comparación Valor p
						25	50	75	
Hamilton Depresión	<72	3,970	4,289	0	14	1	2	6	0,032
	>=72	6,130	4,174	0	15	2	6	9	U-Mann Whitney

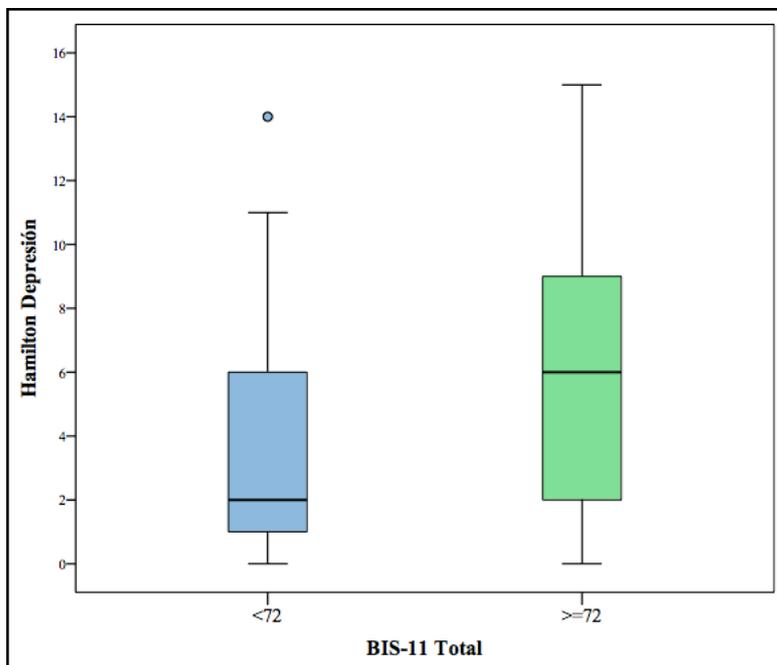


Figura 7.3.6.2.2. Comparación de las puntuaciones en la Hamilton Depresión entre el grupo de ludópatas más y menos impulsivo según la BIS-11 total ($p=0,032$).

7.3.6.3. HAMILTON ANSIEDAD

Se encontró una correlación estadísticamente significativa entre las puntuaciones totales y en cada una de las subescalas de la BIS-11 y las puntuaciones en la escala de Hamilton Ansiedad (tabla 7.3.6.3.1.).

Tabla 7.3.6.3.1. Correlación entre la escala de impulsividad de Barratt y la Hamilton Ansiedad.

Correlaciones				
		Rho de Spearman		
		N	Coefficiente de correlación	Valor p
Hamilton Ansiedad	BIS-11 Total	53	0,463	0,000
	Impulsividad cognitiva	53	0,468	0,000
	Impulsividad motora	53	0,347	0,010
	Impulsividad no planeada	53	0,321	0,018

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,01$) entre las puntuaciones en la Hamilton Ansiedad del grupo de ludópatas más y menos impulsivo según las puntuaciones totales en la BIS-11 (tabla y figura 7.3.6.3.2.).

Tabla 7.3.6.3.2. Comparación de las puntuaciones en la Hamilton Ansiedad entre el grupo de ludópatas más y menos impulsivo según la BIS-11 total.

	BIS-11 Total	Media	D.T.	Min.	Max.	Percentiles			Comparación Valor p
						25	50	75	
Hamilton Ansiedad	<72	4,620	5,46	0	17	0	2	8,5	0,006 U-Mann Whitney
	>=72	10,67	9,69	0	39	3,5	8	14	

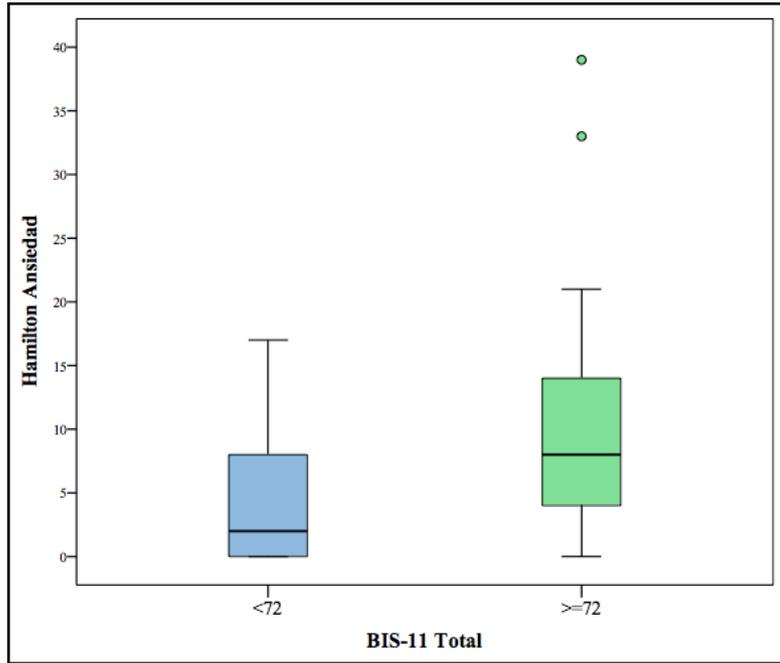


Figura 7.3.6.3.2. Comparación de las puntuaciones en la Hamilton Ansiedad entre el grupo de ludópatas más y menos impulsivo según la BIS-11 total ($p=0,006$).

7.3.6.4. CONDUCTAS IMPULSIVAS

Se encontró una asociación estadísticamente significativa ($p<0,05$) entre la BIS-11 y las conductas impulsivas. Así, el 66,7% de los ludópatas que tenían puntuaciones mayores en impulsividad total (≥ 72), tenían conductas impulsivas comórbidas, frente al 69% que tenían puntuaciones menores en impulsividad total (<72) y no tenían conductas impulsivas comórbidas (figura 7.3.6.4.).

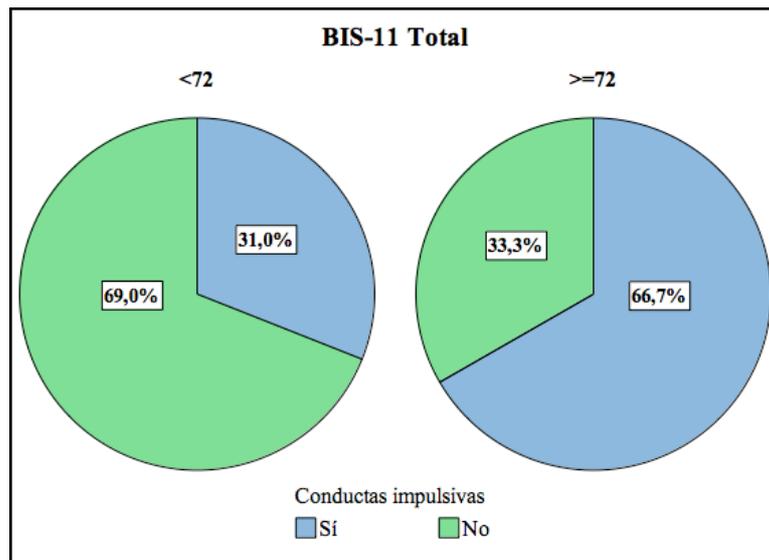


Figura 7.3.6.4. Asociación entre la BIS-11 y las conductas impulsivas ($p=0,010$).

7.3.7. SEGÚN LAS CONSECUENCIAS DEL JUEGO PATOLÓGICO

7.3.7.1. AFECTA ÁREA SOCIAL

Se encontró una asociación estadísticamente significativa ($p < 0,05$) entre las puntuaciones totales en la BIS-11 y las consecuencias del juego en el área social. Así, el 79,2% de los ludópatas “más impulsivos”, había tenido afectación de su vida social como consecuencia del juego, mientras que el 58,6% de los ludópatas “menos impulsivos” no había tenido afectación de su vida social (figura 7.3.7.1).

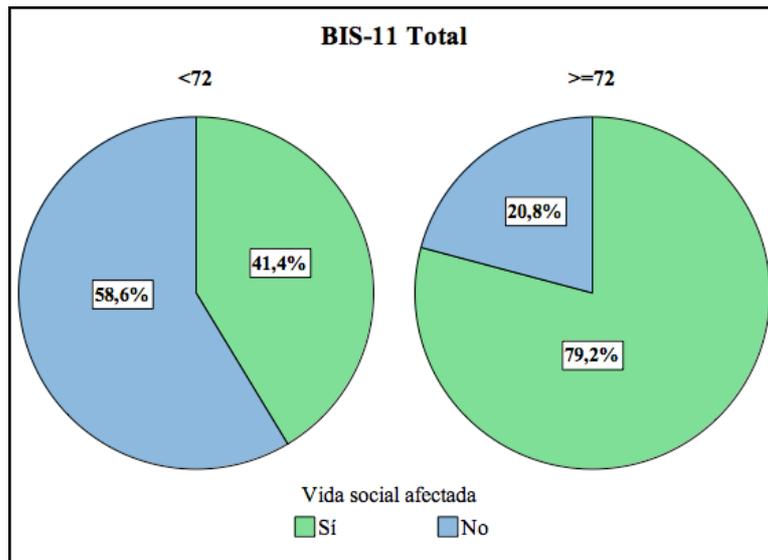


Figura 7.3.7.1. Asociación entre BIS-11 y afectación de la vida social ($p=0,005$).

7.3.7.2. AFECTA ÁREA LABORAL

Se encontró una asociación estadísticamente significativa ($p < 0,05$) entre las puntuaciones totales en la BIS-11 y las consecuencias del juego en el área laboral. Así, el 58,3% de los ludópatas “más impulsivos”, había tenido problemas en el trabajo como consecuencia del juego, mientras que el 75,9% de los ludópatas “menos impulsivos” no había tenido problemas en el trabajo (figura 7.3.7.2).

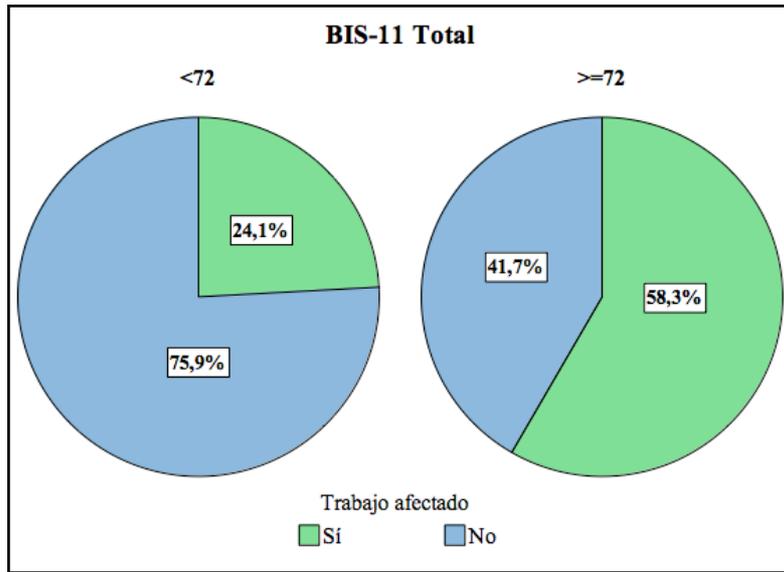


Figura 7.3.7.2. Asociación entre BIS-11 y afectación de la vida laboral ($p=0,011$).

7.3.7.3. CONSECUENCIAS LEGALES

Se encontró una asociación estadísticamente significativa ($p < 0,05$) entre las puntuaciones totales en la BIS-11 y las consecuencias legales del juego. Así, el 58% de los ludópatas “más impulsivos”, había tenido problemas legales (robar, estafar, cometer fraudes laborales...) como consecuencia del juego, mientras que el 75% de los ludópatas “menos impulsivos” no había tenido problemas legales (figura 7.3.7.3).

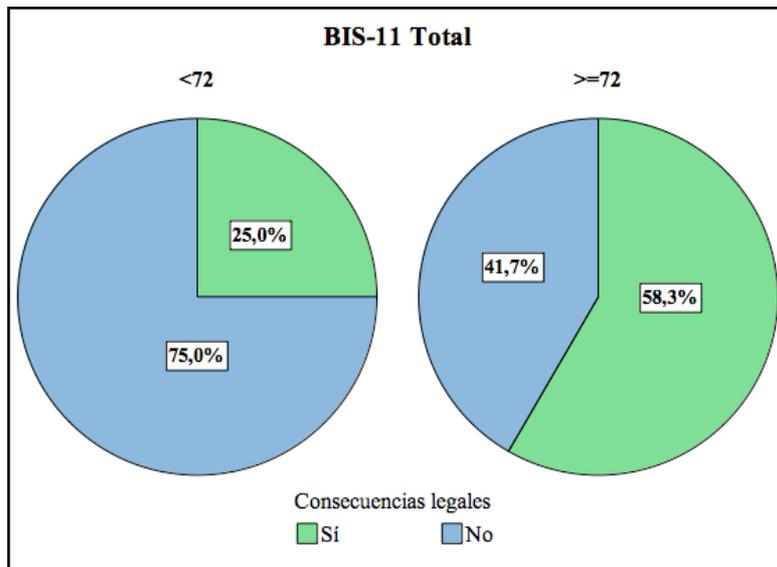


Figura 7.3.7.3. Asociación entre BIS-11 y consecuencias legales ($p=0,015$).

CAPÍTULO 8. DISCUSIÓN

8.1. JUEGO PATOLÓGICO COMO MODELO DE ADICCIÓN SIN SUSTANCIA

En los últimos años y más aun tras la llegada de la última edición de la clasificación diagnóstica de las enfermedades mentales (DSM-5), el juego patológico se ha integrado en la categoría de los trastornos adictivos, considerándose actualmente la única adicción comportamental (APA, 2013). Esto parece sostenerse por diversos aspectos etiopatogénicos comunes a toda la patología adictiva, compartiendo con el trastorno por uso de sustancias características clínicas y mecanismos neurobiológicos (Balodis et al., 2012; Frascella et al., 2010; Potenza, 2008; Reuter et al., 2005).

8.1.1. ANTECEDENTES FAMILIARES

Los datos del presente estudio reflejan una elevada prevalencia entre los jugadores patológicos de la muestra, de familiares con un trastorno por consumo de alcohol (36%). Esto sería consistente con la evidencia científica que sostiene la alta relación que existe entre el juego patológico y el alcoholismo (Petry, Stinson, & Grant, 2005), apoyando la posibilidad de que tengan una base genética compartida como han sugerido algunos autores (Slutske et al., 2000).

8.1.2. RASGOS DIMENSIONALES DE LA PERSONALIDAD (TCI-R)

El temperamento y el carácter son elementos básicos de la personalidad que varían entre individuos, resultando de especial interés el hecho de que la expresión extrema de estas dimensiones de la personalidad se asocia con la vulnerabilidad a determinados trastornos psiquiátricos (Richter & Brändström, 2009).

La relación entre los rasgos de personalidad y temperamento y los patrones perjudiciales de consumo de drogas, han sido bien documentados en la literatura (Schneider et al., 2015). Diversos estudios muestran elevadas puntuaciones de búsqueda de novedad en consumidores de cocaína (Chakroun, Johnson, & Swendsen, 2010), alcohol (Khan et al., 2005), heroína (Vukov et al. 1995) y tabaco (Masse & Tremblay, 1997). En esta línea, la evidencia científica actual sugiere que la búsqueda de novedad puede ser un factor de riesgo general para cualquier tipo de adicción, mientras que otros rasgos podrían ser más específicos de determinados tipos de sustancia (Caspi et al., 1997; Milivojevic et al., 2012). Así por ejemplo, según diversos autores una elevada evitación de daño podría estar asociada con el alcoholismo (Le Bon et al., 2004; Milivojevic et al., 2012) y el abuso de benzodiazepinas (Schneider et al., 2015).

Del mismo modo, los resultados de varios estudios sugieren que determinadas dimensiones de la personalidad diferenciarían a los probables jugadores patológicos de

los jugadores no patológicos y controles sanos (Janiri et al., 2007; Won Kim et al., 2001). En este sentido, la evidencia científica en juego patológico muestra considerable consistencia con respecto a las puntuaciones elevadas en búsqueda de novedad, evitación de daño y autotranscendencia y puntuaciones bajas en el resto de dimensiones (Farré et al., 2015).

Los resultados obtenidos en este trabajo son coherentes con una de las conclusiones más firmes de la literatura existente en este campo, tanto en juego patológico (Farré et al., 2015) como en trastorno por uso de sustancias (Milivojevic et al., 2012). Así, las puntuaciones en la dimensión búsqueda de novedad estaban elevadas en un 73,6% de la muestra de ludópatas, lo que apoyaría que el juego patológico sea considerado como un trastorno adictivo, ya que como se ha señalado con anterioridad, esta dimensión del temperamento parece ser un factor de riesgo general para cualquier tipo de adicción.

Coincidiendo con los datos de estudios previos en juego patológico, que apuntan hacia bajas puntuaciones en dimensiones de dependencia a la recompensa, persistencia, cooperatividad y autodirectividad (Farré et al., 2015), un 45,3% de los ludópatas de este trabajo, tenía una baja dependencia a la recompensa (y sólo un 15,1% alta), un 47,2% baja persistencia (y sólo un 17% alta), un 43,4% baja cooperatividad (y sólo un 18,9% alta) y un 64,2% baja autodirectividad (y sólo un 13,2% alta), en comparación con la media poblacional.

En la presente investigación, también se observó una tendencia hacia mayores puntuaciones en evitación de daño, aunque ésta no es tan evidente como en estudios previos (Won Kim et al., 2001), con un 41,5% de la muestra con puntuaciones en el rango medio de la población, un 24,5% en el rango bajo y un 34% en el rango alto. Hay que tener en cuenta que según varios autores, esta dimensión está muy relacionada con el estado de ánimo y puntuaciones elevadas pueden reflejar síntomas depresivos subclínicos en sujetos con juego patológico (Joffe et al., 1993).

Igualmente, las puntuaciones en autotranscendencia fueron bajas en un 54,7% de los ludópatas del presente estudio, siendo altas en un 15,1%. Aunque este último dato no concuerda con algunos estudios que evalúan esta dimensión en el juego patológico (Farré et al., 2015; Nordin & Nylander, 2007), parece que se trata de un rasgo dimensional menos específico de los trastornos adictivos y que puede variar en función de la preferencia por determinadas sustancias de abuso. Así, individuos con puntuaciones elevadas en autotranscendencia (dimensión que se ha relacionado con la imaginación, creatividad y pensamiento mágico), suelen preferir un tipo de sustancias que facilita estados de fantasía como es el caso de los opiáceos. En cambio, en sujetos con alcoholismo las puntuaciones en esta dimensión fueron más bajas (Milivojevic et al., 2012).

8.1.3. IMPACTO DE LA IMPULSIVIDAD (BIS-11) EN EL JUEGO PATOLÓGICO

Uno de los objetivos de este trabajo es conocer las diferencias entre los jugadores patológicos más y menos impulsivos. Esto nos brindará la oportunidad de subclasificar a los ludópatas según sus puntuaciones totales en la escala de impulsividad de Barratt, favoreciendo así el estudio del impacto que puede suponer esta característica en la presentación clínica, pronóstico y tratamiento del juego patológico.

La evidencia científica en sujetos con abuso de sustancias, señala una característica mayor impulsividad, reflejada en las puntuaciones totales más elevadas en la escala de impulsividad de Barratt (BIS-11) (Bond et al., 2004; Conklin & Stanford, 2008; Stanford et al., 2009). Del mismo modo, un gran número de estudios ha demostrado una relación entre la impulsividad evaluada por la BIS-11 y el juego patológico (De Wilde et al., 2013; Fuentes et al., 2006; Kräplin et al., 2014; Marazziti et al., 2014). Esta tesis coincide con la literatura existente, señalando como tan sólo un 1,9% de la muestra de ludópatas presentaba puntuaciones categorizadas como de “muy poco impulsivas” (menores o iguales a 51 en la puntuación total de la BIS-11), mientras que un 45,3% de la muestra de ludópatas presentaba puntuaciones categorizadas como de “altamente impulsivas” (mayores o iguales a 72 en la puntuación total de la BIS-11). Estos puntos de corte del instrumento se aplicaron de acuerdo a la propuesto por Stanford que se explica más detalladamente en el apartado 6.3.5. de este trabajo (Stanford et al., 2009).

Además, en el reciente estudio de Leppink y cols. (2016), los jugadores patológicos reportaron mayores niveles de impulsividad en las tres subescalas de la BIS-11 (atencional: 18,79; motora: 26.90; no planeada: 29.94) en comparación a la media de las puntuaciones en una muestra de la comunidad (atencional: 16,7; motora: 22,0; no planeada: 23.6) (Stanford et al., 2009). Si comparamos esas mismas puntuaciones medias de una muestra de la comunidad con las medias obtenidas en el trabajo de investigación que nos ocupa, los jugadores patológicos de este estudio mostraron mayores puntuaciones en la subescala atencional (18,5) y no planeada (29,94), sin embargo, no se observaron diferencias en la subescala motora (22,61). No obstante, se deben tener en cuenta las limitaciones para interpretar estos resultados, derivadas de realizar una comparación con una muestra de la comunidad en lugar de con un grupo control.

8.1.3.1. CURSO DEL JUEGO PATOLÓGICO

En relación al curso de los trastornos adictivos, hay que destacar que las puntuaciones totales de la escala de impulsividad de Barratt (BIS-11) se han correlacionado con el inicio temprano del consumo de cocaína (Lister et al., 2015), de cannabis (Gruber et al., 2014) y alcohol (Dom, Hulstijn, & Sabbe, 2006). En juego patológico también se ha encontrado una correlación negativa estadísticamente significativa entre la edad de inicio del problema de juego y las puntuaciones totales en la BIS-11 (De Wilde et al., 2013), es decir a mayor impulsividad menor edad de inicio. Sin embargo, en el presente estudio, no

se ha logrado evidenciar correlación estadísticamente significativa, lo que posiblemente se deba al pequeño tamaño muestral, ya que sí se puede observar una tendencia tanto a comenzar a jugar al juego problema a menores edades como a tener edades de inicio de juego patológico más tempranas entre los ludópatas más impulsivos (ver tablas 7.3.2.1. y 7.3.2.2.).

8.1.3.2.ANTECEDENTES FAMILIARES

En el presente trabajo se encontró una asociación estadísticamente significativa ($p < 0,01$) entre la impulsividad y los antecedentes familiares de juego patológico. Así, una mayor impulsividad se asociaba a tener más familiares con antecedentes de juego patológico, con proporciones de antecedentes familiares de juego en el 61,5% de los ludópatas más impulsivos frente al 24,1% de los menos impulsivos (ver figura 7.3.3.).

Estos resultados son consistentes con los hallazgos de estudios previos que analizaron la existencia de posibles subtipos de jugadores patológicos, encontrando que el subtipo “antisocial impulsivo” del “Pathways Model” (Blaszczynski & Nower, 2006), tenía más frecuentemente familiares con historia de adicción, como por ejemplo problemas de juego, que los otros dos subtipos menos impulsivos (Ledgerwood & Petry, 2010).

8.1.3.3.RASGOS DIMENSIONALES DE LA PERSONALIDAD (TCI-R)

En esta tesis se encontró una correlación positiva estadísticamente significativa entre la impulsividad total en la BIS-11 y las dimensiones búsqueda de novedad ($r = 0,47$, $p < 0,001$) y evitación de daño ($r = 0,28$, $p < 0,05$). Se encontró también una correlación negativa estadísticamente significativa entre la impulsividad total en la BIS-11 y las dimensiones persistencia ($r = -0,33$, $p < 0,05$), autodirectividad ($r = -0,63$, $p < 0,001$) y cooperatividad ($r = -0,33$, $p < 0,05$). Además, se encontraron asociaciones estadísticamente significativas ($p < 0,05$) entre las dimensiones búsqueda de novedad, persistencia, autodirectividad y cooperatividad y la impulsividad total evaluada por la BIS-11 (figuras 7.3.4.3. - 7.3.4.6.).

Estos resultados son consistentes con un estudio previo realizado en individuos con adicción a morfínicos, en el que se encontró correlación positiva estadísticamente significativa entre la impulsividad total en la BIS-11 y las dimensiones búsqueda de novedad ($r = 0,54$, $p < 0,001$) y evitación de daño ($r = 0,32$, $p < 0,001$) y una correlación negativa estadísticamente significativa entre la impulsividad total en la BIS-11 y las dimensiones persistencia ($r = -0,41$, $p < 0,001$), autodirectividad ($r = -0,57$, $p < 0,001$) y cooperatividad ($r = -0,52$, $p < 0,001$) (Abassi & Abolghasemi, 2015). En un estudio previo que analizó la correlación entre las puntuaciones totales en la BIS-11 y las dimensiones del TCI-R en pacientes con episodio depresivo, también se encontró una correlación positiva estadísticamente significativa entre la BIS-11 y la búsqueda de novedad ($r = 0,518$, $p < 0,01$), y una correlación negativa estadísticamente significativa entre BIS-11 y la persistencia ($r = -0,364$, $p < 0,05$) (Hur & Kim, 2009).

8.1.3.4. GRAVEDAD DEL JUEGO PATOLÓGICO

Asimismo, varios estudios han encontrado que la escala de impulsividad de Barratt (BIS-11) muestra una correlación positiva con la gravedad del problema de juego (Ciccarelli et al., 2016; Cosenza & Nigro, 2015; Hodgins & Holub, 2015; Leppink, Redden, & Grant, 2016; Marazziti et al., 2014) y de los trastornos por uso de sustancias (Dom et al., 2006). Estos resultados son coherentes con los encontrados en este trabajo de investigación, como se describe a continuación más detalladamente.

Se evidenció una correlación positiva estadísticamente significativa ($r=0,35$, $p<0,05$) entre las puntuaciones totales en la BIS-11 y la gravedad evaluada por el SOGS. Además, evaluando la posible correlación entre las puntuaciones en cada una de las subescalas y la gravedad en el SOGS, se observó una correlación positiva estadísticamente significativa ($r=0,29$, $p<0,05$) con las subescala de impulsividad no planeada.

En relación a la gravedad evaluada por el DSM-IV, también se observó correlación positiva estadísticamente significativa con las puntuaciones totales y en cada una de las tres subescalas de la BIS-11, siendo éste uno de los primeros trabajos que utiliza los criterios de la clasificación diagnóstica de las enfermedades mentales, para especificar la gravedad del juego, al estilo de lo realizado en los trastornos por uso de sustancias.

Además, se observó una asociación estadísticamente significativas ($p<0,05$) entre la gravedad (evaluada por el SOGS y DSM-IV) y la impulsividad (evaluada por la BIS-11). Así, el 54,5% de los ludópatas más impulsivos tenían una puntuación grave (14-19) en el SOGS, frente al 24% que teniendo puntuaciones graves, tenían una menor impulsividad (figura 7.3.5.1.3.). Por otro lado, el 41,7% de los ludópatas más impulsivos, tenían una puntuación grave en el DSM-IV, frente al 13,8% con puntuación grave, que tenían menor impulsividad (figura 7.3.5.2.4.).

Todos estos resultados sostienen una implicación pronóstica de la impulsividad evaluada por la BIS-11 en el juego patológico lo que es consistente con los hallazgos de varios estudios recientes (Ciccarelli et al., 2016; Cosenza & Nigro, 2015; Marazziti et al., 2014).

8.1.3.5. COMORBILIDAD

Parece que hay datos para pensar que los sujetos con trastorno por uso de sustancias (TUS) y comorbilidad con depresión (Lister et al., 2015) y otros trastornos adictivos comportamentales (Di Nicola et al., 2015), podrían tener unas puntuaciones totales mayores en la BIS-11. Sin embargo, son escasos los estudios que han tratado de evaluar el impacto de la comorbilidad con TUS en el juego patológico (Ledgerwood et al., 2009). Un reciente estudio en este campo (Hodgins & Holub, 2015) examinó la estructura de la impulsividad, encontrando dos factores o componentes principales. El primero fue interpretado como la medida de rasgos impulsivos en general evaluado por la escala de BIS-11 y otras dos escalas más. Este factor se correlacionaba con la severidad del

problema de juego y con la casi totalidad de las variables de comorbilidad, incluyendo el trastorno por uso de sustancias, el TDAH y trastornos del control de impulsos. Asimismo, una elevada impulsividad entre los jugadores patológicos se ha asociado también con implicación en actividades de mayor riesgo (por ejemplo, intento de suicidio, la asunción de riesgos sexuales) (Martins et al., 2004). Algo que también se ha observado en estudios en individuos con trastorno por uso de sustancias, donde las puntuaciones en la BIS-11 también se han relacionado con conductas temerarias (Alberts, Thewissen, & Middelweerd, 2013; Klimkiewicz et al., 2014). Todos estos hallazgos sugieren que una elevada impulsividad podría aumentar la incidencia de TUS y otros trastornos comórbidos en jugadores patológicos.

Los resultados obtenidos en el presente estudio, en consistencia con la literatura de comorbilidad en trastornos adictivos, evidenciaron una asociación estadísticamente significativas ($p < 0,05$) entre la impulsividad total de la BIS-11 y los síntomas depresivos y ansiosos evaluados por las escalas de Hamilton de Depresión y Ansiedad respectivamente (ver figuras 7.3.6.2.2. y 7.3.6.3.2.). También, se encontró una asociación estadísticamente significativa ($p < 0,05$) entre la BIS-11 y la presencia de otras conductas impulsivas comórbidas como intentos de suicidio, adicción a videojuegos, comida, compras o sexo (ver figura 7.3.6.4.).

En cambio, no se logró evidenciar asociación entre la impulsividad y la comorbilidad con trastorno por uso de sustancias. Esto podía deberse a que los participantes en el actual trabajo de investigación fueron reclutados de entre los solicitantes de tratamiento, y por ello los resultados pueden diferir en cierta manera de los obtenidos en la población general de jugadores patológicos de la comunidad. Añadir también que individuos con un TUS grave (en los que pudiera establecerse con más facilidad una asociación con la impulsividad), es probable se dirijan a unidades especializadas en ese tipo de trastornos adictivos en vez de a unidades de ludopatía, aunque tengan un diagnóstico de juego patológico comórbido. De hecho, estos resultados son extrapolables a los hallazgos de algunos estudios previos como el de Ledgerwood y cols. (2009), en el que tampoco se encontraron diferencias en la impulsividad evaluada por la BIS-11 entre un grupo de ludópatas con y sin comorbilidad con TUS.

8.1.3.6. CONSECUENCIAS DEL JUEGO PATOLÓGICO

El juego patológico se caracteriza por una conducta de juego persistente que afecta significativamente a la vida social, familiar y laboral y que frecuentemente se asocia con el incremento de problemas financieros, legales y psicológicos (Ladd & Petry, 2002; Potenza et al., 2001). En relación a esto, en el presente trabajo se observa una asociación estadísticamente significativa entre la impulsividad evaluada por la BIS-11 y la afectación de la vida social, laboral y problemas legales. Así, el 79,2% de los ludópatas más impulsivos, habían tenido afectación de su vida social como consecuencia del juego, mientras que sólo había tenido afectación de su vida social el 41,4% de los ludópatas

menos impulsivos (ver figura 7.3.7.1.). En la misma línea, el 58,3% de los ludópatas más impulsivos, había tenido problemas en el trabajo como consecuencia del juego, mientras que tan sólo el 24,1% de los ludópatas menos impulsivos había tenido problemas en el trabajo (ver figura 7.3.7.2.). Por último, el 58% de los ludópatas más impulsivos, había tenido problemas legales (robar, estafar, cometer fraudes laborales...) como consecuencia del juego, mientras que tan sólo el 25% de los ludópatas menos impulsivos había tenido problemas legales (ver figura 7.3.7.3.).

Estos resultados son consistentes con los hallazgos de algunos estudios en juego patológico que sugieren que una mayor impulsividad se asocia con mayor severidad y mayores consecuencias psicosociales (Leblond, Ladouceur, & Blaszczynski, 2003), lo que al mismo tiempo parece apoyarse en literatura existente en el campo de las adicciones a sustancias (Lister et al., 2015).

8.1.3.7.SUBESCALAS DE IMPULSIVIDAD DE LA BIS-11

En el estudio de Leppink y cols. (Leppink et al., 2016), se evaluaron por primera vez las diferencias clínicas entre los jugadores con alta y baja impulsividad en cada una de las subescalas, utilizando un diseño dicotómico en lugar de evaluarlas como variables continuas. Para ello, se dividieron los grupos en más y menos impulsivos estableciendo como punto de corte la media, es decir en la subescala cognitiva 18,79, en la motora 26.90 y en la no planeada 29.94. Así, los de mayor impulsividad motora mostraron diferencias significativas con una mayor gravedad evaluada por la *Yale Brown Obsessive-Compulsive Scale modified for Pathological Gambling* (PG-YBOCS) y *Gambling Symptom Assessment Scale* (GSAS), los que tenían una mayor impulsividad cognitiva mostraron diferencias significativas con una mayor gravedad evaluada por la PG-YBOCS y los que tenían una mayor impulsividad no planeada mostraron diferencias significativas con más síntomas depresivos en la escala de depresión de Hamilton (Leppink et al., 2016).

Utilizando el mismo método que Leppink y cols. (2016) para evaluar la impulsividad en las subescalas de forma categorial en “más y menos impulsivos”, se analizó su asociación con determinadas variables como gravedad, edad de inicio y comorbilidad con síntomas depresivos.

Así, en relación a la gravedad evaluada por el SOGS, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los más y menos impulsivos en cada una de las subescalas, aunque sí observó una correlación positiva ($r=0,29$) estadísticamente significativa ($p<0,05$) entre la gravedad y la impulsividad no planeada. En el caso de la gravedad evaluada por el DSM-IV, sí que se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de más y menos impulsividad en cada una de las tres subescalas y correlación positiva entre ellas y la puntuación en el DSM-IV.

Al analizar la asociación de cada una de las subescalas de impulsividad de la BIS-11 con la sintomatología depresiva comórbida evaluada por la Hamilton de Depresión se observó

una asociación positiva estadísticamente significativa ($p < 0,05$) entre la impulsividad cognitiva y motora y la Hamilton de Depresión, lo que contrasta con los resultados obtenidos en el estudio de Leppink y cols. (2016), que precisamente encontró asociación entre los síntomas depresivos y la impulsividad no planeada.

En relación al curso del juego patológico, el estudio de De Wilde y cols. (2013) evidenció una correlación negativa estadísticamente significativa entre la impulsividad cognitiva y la edad de inicio del problema de juego. Sin embargo, en el presente estudio no se logró evidenciar correlación estadísticamente significativa entre ninguna de las tres subescalas de impulsividad y la edad de inicio del juego patológico, lo que probablemente se deba al pequeño tamaño muestral.

Estos resultados remarcan la importancia de ampliar el conocimiento de los subtipos de impulsividad en el juego patológico, siendo necesario evaluar el valor de las subescalas en esta población específica. De esta forma se podrían diseñar planes de tratamiento adaptados específicamente para manejar los problemas que resulten de esa forma particular de impulsividad. En este contexto, cabe señalar como a pesar de que la mayor parte de autores están de acuerdo en que la impulsividad es un constructo multidimensional, en la mayoría de estudios únicamente se tiene en cuenta la puntuación total de la escala de Barratt, ignorando las puntuaciones en cada una de las subescalas (Oquendo et al., 2001; Spinella, 2007).

8.1.4. RESUMEN

Como ya se ha señalado previamente, uno de los objetivos de este trabajo es evidenciar la existencia de diferencias clínicas y pronósticas, en función de la impulsividad de los jugadores patológicos. En este caso la hipótesis secundaria es aceptada, ya que se han objetivado diferencias estadísticamente significativas tanto a nivel clínico como pronóstico, entre los jugadores patológicos más y menos impulsivos.

Así, los resultados obtenidos en esta tesis enfatizan la importancia de conocer el impacto de la impulsividad en la clínica y pronóstico de la ludopatía, en línea también con lo sugerido por la escasa literatura existente en los trastornos por uso de sustancias (Albein-Urios et al., 2014; Krmpotich et al., 2015; Moeller et al., 2001; Petry, 2001; Rodríguez-Cintas et al., 2016). Así, la impulsividad evaluada por la BIS-11 mostró una asociación estadísticamente significativa con la gravedad del juego patológico, los antecedentes familiares de ludopatía, la comorbilidad (síntomas ansioso depresivos y otras conductas impulsivas) y las consecuencias sociales, laborales y los problemas legales del juego.

De estos hallazgos se podría deducir la existencia de al menos dos subtipos de jugadores patológicos en función de la impulsividad. Estos subtipos se diferenciarían en determinadas dimensiones de la personalidad (búsqueda de novedad, evitación de daño, persistencia, autodirectividad y cooperatividad), en la presencia de antecedentes familiares de juego patológico, en la comorbilidad, en la gravedad del juego y en las

consecuencias sociales, laborales y problemas legales derivados del juego. En gran parte esto sería consistente con el modelo de juego patológico (*Pathways Model*) descrito por Blaszczynsky y Nower (2002, 2006) que postula la existencia de tres subtipos de jugadores. Así, parece lógico establecer un paralelismo entre los ludópatas menos impulsivos de la presente tesis y el subtipo 1 (“conductualmente condicionados”) del *Pathways Model*. Este subgrupo, al igual que se observa en el presente trabajo, reporta una menor severidad, menos consecuencias sociales y laborales, menos problemas legales, menos psicopatología comórbida y menos familiares con problemas adictivos. En su etiopatogenia se pondría de manifiesto el peso de los factores ambientales, el condicionamiento y las distorsiones cognitivas, más que una alteración propiamente biológica del control de la conducta y su pronóstico sería más favorable que el de los otros dos subtipos (Ledgerwood & Petry, 2010b; Nower et al., 2013). En cambio, los ludópatas más impulsivos de esta tesis podrían corresponder al subtipo 3 (“antisocial impulsivo”) del *Pathways Model*, que es similar al subtipo 2 (“emocionalmente vulnerables”) en el sentido de que ambos tienen cierta predisposición biológica, pero difieren en varios aspectos. Así, el subtipo 3 presenta característicamente una mayor impulsividad, severidad, problemas legales, junto con una mayor afectación social y laboral y más presencia de familiares con problemas de juego patológico. Los resultados obtenidos en este trabajo de investigación son congruentes con todo ello. Sin embargo, en esta tesis, no se logró evidenciar otra serie de características descritas por la literatura en este subtipo de jugadores, como son la mayor presencia de rasgos antisociales, la mayor tendencia a la comorbilidad con trastornos por uso de sustancias, ni el inicio del juego a edades más tempranas que el subtipo menos impulsivo (Blaszczynski & Nower, 2006; Milosevic & Ledgerwood, 2010). No obstante, hay que señalar que los resultados no significativos deben considerarse con suma cautela por el relativamente pequeño tamaño de los grupos (más impulsivos $n=24$ y menos impulsivos $n=29$), ya que un mayor tamaño muestral podría haber tenido un mayor poder estadístico para identificar diferencias entre grupos.

En relación a las implicaciones pronósticas, se debe tener en cuenta el hallazgo en este estudio, consistente con la literatura previa, de que los jugadores patológicos más impulsivos a su vez presentan una mayor gravedad, una mayor afectación del área social y laboral, más problemas legales y más psicopatología comórbida. Todo ello influye negativamente en el pronóstico de esta enfermedad, haciendo aún más complicada la recuperación de estos pacientes (Crean, De Wit, & Richards, 2000). Esto implica la necesidad de considerar la impulsividad como un factor fundamental que debe ser evaluado en la práctica clínica en todos los pacientes con problemas de juego, con el fin de lograr planificar y desarrollar tratamientos y programas más específicos que ayuden a detectar y prevenir las conductas de riesgo, las consecuencias sociales, laborales y los problemas legales a los que están expuestos los ludópatas más impulsivos.

Por lo tanto, los enfoques terapéuticos deberían considerar las características propias de este subtipo de jugadores patológicos más impulsivos, en los que sería primordial el

abordaje explícito de la impulsividad y los problemas psicosociales concurrentes, además de la propia conducta de juego.

Por último, señalar que en el futuro sería interesante diseñar nuevos trabajos que ayuden a unificar la evaluación psicométrica de la impulsividad, limitando y definiendo también la compleja conceptualización multidimensional de dicho término. Esto en última instancia permitiría el avance y progreso de la investigación en este campo de forma más adecuada, sólida y eficiente.

8.2. RELACIÓN ENTRE ÁCIDOS GRASOS ESENCIALES Y JUEGO PATOLÓGICO

Hoy en día, se desconoce el papel exacto que desempeñan los AGE en el funcionamiento cerebral, debido a la cantidad y complejidad de moléculas sobre las que influyen. No obstante, parece que éste puede relacionarse principalmente con que constituyen uno de los componentes principales de las membranas neuronales, contribuyendo a sus propiedades biofísicas y por lo tanto, a la actividad de las proteínas de membrana implicadas en la transducción de señales, neurotransmisión, plasticidad sináptica y expresión de genes (Catalán et al., 2015; Leaf, 2001). Además, son precursores de los eicosanoides, moléculas con importante función en la regulación de la señalización celular y la cascada inflamatoria (Li & Hu, 2009).

Toda esta base biológica, junto con la actual evidencia científica, apoya una posible relación entre los PUFA y los trastornos mentales, y entre ellos, los trastornos caracterizados por una elevada impulsividad, como pueden ser el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), trastorno límite de personalidad (TLP), trastornos por uso de sustancias (TUS), otros trastornos por el control de impulsos y el comportamiento suicida o la agresividad (ver apartado 3.7.).

Así, cabe destacar que la gran mayoría de estudios en este campo se han realizado en TDAH, habiendo varios metaanálisis publicados recientemente. La mayor parte de ellos se han llevado a cabo con el objetivo de examinar el efecto de la suplementación con omega-3 en los síntomas del TDAH (Hawkey & Nigg, 2014), área de gran interés de estudio en las últimas décadas. Los resultados obtenidos en algunos de ellos apuntan a que la suplementación con omega-3 podría tener un pequeño, pero beneficioso efecto sobre los síntomas del TDAH, siendo el EPA el que parece reducir más los síntomas (Bloch & Qawasmi, 2011; Sonuga-Barke et al., 2013). No obstante, también hay algún metaanálisis que no encontró beneficio estadísticamente significativo (Gillies et al., 2012). Las conclusiones generales que se desprenden de la revisión de la literatura van en línea con que el pequeño tamaño del efecto estimado de la suplementación con omega-3 no proporciona suficiente evidencia como para recomendar los omega-3 como un tratamiento alternativo, aunque, por su favorable perfil de efectos secundarios y los resultados descritos, hay suficiente evidencia para justificar su utilización como

suplemento junto a otros tratamientos, añadiendo que quizás podrían beneficiarse principalmente aquellos pacientes con unos niveles sanguíneos de omega-3 más bajos.

Sin embargo, a pesar de estas conclusiones prometedoras, una reciente revisión señala las debilidades metodológicas de todos los ensayos clínicos en los que se basan estos metaanálisis (Stevenson et al., 2014). Los aspectos que podrían desafiar un adecuado diseño doble ciego controlado con placebo son diversos, señalando la necesidad de que estos estudios se adhieran a las rigurosas normas exigidas en los ensayos clínicos farmacológicos (Liu et al., 2013).

En cambio, los estudios que analizan la composición basal de PUFA en este tipo de pacientes caracterizados por la presencia de conductas impulsivas, son muy escasos. Así, el primer metaanálisis que analizó la composición sanguínea de omega-3 en niños con diagnóstico de TDAH (Hawkey & Nigg, 2014), encontró una proporción de EPA y DHA más reducido en estos pacientes. En estudios controlados se ha observado una asociación entre intentos de suicidio y una menor proporción de EPA o DHA en plasma o membrana de eritrocito (Garland et al., 2007; Huan et al., 2004). En un estudio controlado sobre individuos con abuso de alcohol, se encontraron bajos niveles de DHA y elevados niveles de DGLA en plasma, en aquellos con comportamientos violentos (Virkkunen et al., 1987). En un estudio muy reciente en pacientes de una unidad de psiquiatría forense, los niveles de DHA se asociaron inversamente con la agresividad y la razón AA/DHA se asoció positivamente (Zaalberg et al., 2015).

De estos estudios se puede desprender que a pesar de que los sujetos con o sin conductas caracterizadas por la impulsividad consuman la misma dieta, los PUFA parece podrían estar alterados en el grupo con más impulsividad. Es decir, existirían otros mecanismos distintos a la dieta, moduladores de los niveles de AGE en el organismo. No obstante, estos estudios también presentan importantes limitaciones metodológicas (pequeño tamaño muestral, estudios transversales, evaluación de estilos de vida y dieta, toma concomitante de medicación...) que nos impiden sacar conclusiones categóricas. Además, hay que señalar la dificultad añadida de que cada estudio evalúa de una manera diferente los AGE. Como se ha señalado en el apartado 3.3. de esta tesis, unos evalúan su composición porcentual en plasma o membrana de eritrocito y otros su concentración plasmática, debiendo tener presente que la composición porcentual de AGE en membrana de eritrocito permanece más estable, necesitando periodos de tiempo más largos y modificaciones más intensas y sostenidas de la ingesta dietética para reflejar cambios, que la composición porcentual en plasma o concentraciones plasmáticas (Harris et al., 2013; Hawkey & Nigg, 2014).

Cabe mencionar que hoy en día hay evidencia, derivada principalmente de la literatura en estudios animales, de que los PUFA podrían desempeñar un papel en el abuso de sustancias a través de su acción sobre los sistemas serotoninérgicos y dopaminérgicos centrales, implicados en el sistema de recompensa. Sin embargo, los estudios que evalúan directamente el papel de los PUFA en este tipo de patología, son prácticamente

inexistentes y se centran principalmente en el abuso de alcohol y cocaína, siendo muy escasos los realizados en adictos a otras sustancias. Así, en la revisión de este tema realizada por Borsonelo y Galduroz (2008), se concluye defendiendo el uso de los AGE en el tratamiento coadyuvante de los trastornos por uso de alcohol y cocaína, dada su función sobre la permeabilidad de membrana que podría estabilizar y reparar el daño causado por el consumo continuado de sustancias o la alimentación deficiente de estos pacientes. Por otro lado, en dos estudios llevados a cabo en pacientes con dependencia a cocaína, los niveles basales disminuidos de omega-3 se asociaron a una mayor agresividad y dichos niveles fueron mejores predictores de recaída que el patrón de uso previo u otros parámetros clínicos y sociodemográficos (Buydens-Branchey et al., 2003a, 2003b). Por ello, aunque la evidencia actual no permita concluir la existencia de una relación causal entre los PUFA y el riesgo de desarrollo de trastornos adictivos, si que proporciona justificación para el estudio de una posible asociación entre estos trastornos y la deficiencia de PUFA.

Considerando la aceptación oficial del juego patológico como una adicción comportamental y tras revisar la literatura existente, en el presente estudio hemos analizado los PUFA basales en una muestra de ludópatas, asumiendo que al igual que se sugiere en los trastornos por uso de sustancias, pudiera existir una relación, hasta la fecha desconocida, con el juego patológico. De hecho, gran parte del interés de este trabajo de investigación radica precisamente en que en la actualidad no existen estudios publicados en este campo. Además, el análisis de los ácidos grasos en este tipo de pacientes, en los que tratándose de una adicción, no hay mediación de drogas con efectos neurotóxicos que puedan alterar los resultados obtenidos, sería de gran utilidad para ampliar el conocimiento de posibles mecanismos etiopatogénicos subyacentes a todos los trastornos adictivos, así como contribuir al desarrollo de tratamientos bien tolerados y de bajo coste, orientados a mejorar la impulsividad y otros síntomas tan característicos de los pacientes con este tipo de patología.

8.2.1. RELACIÓN ENTRE LOS ÁCIDOS GRASOS ESENCIALES Y LA IMPULSIVIDAD EVALUADA POR LA BIS-11 EN UNA MUESTRA DE JUGADORES PATOLÓGICOS

Uno de los principales objetivos de este trabajo es analizar si existe una asociación entre las concentraciones plasmáticas o porcentaje de ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) en plasma y membrana de eritrocito y la impulsividad evaluada por la Escala de Barratt (BIS-11) en una muestra de jugadores patológicos.

Hasta la fecha son muy escasos los estudios que han examinado una posible relación entre los PUFA y las puntuaciones en la BIS-11, siendo el que nos ocupa, el único que lo hace en una muestra de jugadores patológicos.

Las contadas publicaciones en este campo, que evalúan un posible efecto de la suplementación con ácidos grasos sobre las puntuaciones en la BIS-11, muestran

resultados poco esclarecedores. Además, como ya he señalado con anterioridad, éstas tienen numerosas limitaciones metodológicas que hacen cuestionar sus resultados. Así por ejemplo, un reciente estudio realizado en pacientes con diagnóstico de trastorno límite de personalidad, objetivó diferencias estadísticamente significativas entre dos grupos de tratamiento, con una mayor mejoría en las puntuaciones totales en la BIS-11 tras recibir EPA y DHA en combinación con ácido valproico que tras recibir ácido valproico solo (Bellino et al., 2014). Sin embargo, en otro estudio realizado en Indonesia en una muestra de población infantil, las puntuaciones en la BIS-11 no mostraron diferencias entre los controles y el grupo que recibió una combinación de EPA y DHA durante tres meses (Hamazaki et al., 2008).

Los resultados obtenidos en el presente trabajo de investigación, no lograron evidenciar diferencias estadísticamente significativas entre las concentraciones plasmáticas de ácidos grasos de los ludópatas “más impulsivos” y los “menos impulsivos”. Esta categorización, como se ha señalado con anterioridad, se realizó de acuerdo a una serie de datos actualizados que sugieren situar el punto de corte de la BIS-11 en 72, para definir a un individuo como muy impulsivo (Stanford et al., 2009). Hasta la fecha, no se han publicado estudios que comparen directamente las concentraciones plasmáticas de PUFA entre diferentes categorías realizadas en función de las puntuaciones totales en la BIS-11, por lo que sería de interés diseñar investigaciones de este tipo en el futuro.

Asimismo, tampoco se logró evidenciar una correlación estadísticamente significativa entre las concentraciones plasmáticas y la composición porcentual en plasma de ácidos grasos esenciales y las puntuaciones totales en la BIS-11. Esto concuerda, al menos parcialmente, con algunas investigaciones previas, en las que tampoco se halló correlación entre las concentraciones plasmáticas y la composición porcentual en plasma de EPA y DHA y las puntuaciones totales en la BIS-11 (Conklin et al., 2007). Aunque hay que señalar que en el estudio de Conklin y cols. (2007), que fue llevado a cabo en una muestra de población no clínica de la comunidad, sí se encontró correlación débil y negativa, estadísticamente significativa, entre las concentraciones plasmáticas ($r=-0,20$) y la composición porcentual en plasma ($r=-0,26$) de ácido alfa-linolénico (ALA) y las puntuaciones totales en la BIS-11. En otro estudio realizado en pacientes con depresión con y sin comorbilidad con uso de sustancias y controles sanos, únicamente se observó una correlación negativa entre las concentraciones plasmáticas de EPA (no de DHA) y las puntuaciones totales en la BIS-11, en el grupo con depresión y comorbilidad con uso de sustancias (Beier et al., 2014). Por último, mencionar que en otra investigación que tenía el objetivo de evaluar la diferencia entre las concentraciones plasmáticas de un grupo control y un grupo de pacientes con conductas autolesivas (que tenían puntuaciones más elevadas en la escala de impulsividad de Barratt que el grupo control), se observó una correlación parcial débil y negativa, estadísticamente significativa ($p<0,05$) entre las concentraciones plasmáticas de ácidos grasos omega-3 ($r=-0,23$) y omega-6 ($r=-0,3$) y las puntuaciones totales en la escala de impulsividad de Barratt (Garland et al., 2007).

Como vemos, los resultados de los diferentes estudios llevados a cabo en este área son muy dispares, aunque en general parecen sugerir una posible correlación débil y negativa entre los niveles de omega-3 y la impulsividad evaluada por la BIS-11. No obstante, debemos tener en cuenta las numerosas limitaciones metodológicas que presentan y que también arrojan resultados contradictorios o inesperados, como que las concentraciones de EPA fueron menores en el grupo de depresión sin comorbilidad con uso de sustancias que en el grupo con comorbilidad (Beier et al., 2014) o que los niveles de omega-6 se correlacionaron de forma negativa con la impulsividad (Garland et al., 2007).

Analizando la posible asociación entre los ácidos grasos esenciales y las puntuaciones en las tres subescalas de la BIS-11, los resultados del trabajo de investigación actual, lograron evidenciar únicamente una correlación débil y negativa ($r=-0,281$), estadísticamente significativa ($p<0,05$), entre las concentraciones plasmáticas de ácido alfa-linolénico (ALA) y las puntuaciones en la subescala de impulsividad cognitiva. Este dato es interesante y va en línea con la literatura existente que apoya la posible asociación entre niveles y porcentajes disminuidos de omega-3 y una mayor impulsividad. Sin embargo, en el estudio de Conklin y cols. (2007), no se pudo demostrar esta correlación, mientras que si se encontró una correlación débil y negativa ($r=-0,2$) entre las concentraciones plasmáticas de ALA ($p<0,05$) y las puntuaciones en la subescala de impulsividad motora y una correlación débil y negativa ($r=-0,2$), estadísticamente significativa ($p<0,05$), entre las concentraciones plasmáticas de EPA y DHA y las puntuaciones en la subescala de impulsividad cognitiva (Conklin et al., 2007).

Por último, señalar que en el trabajo de investigación llevado a cabo por esta autora, se halló una correlación débil y negativa ($r=-0,281$), estadísticamente significativa ($p<0,05$) entre el cociente AA/EPA en membrana de eritrocito y las puntuaciones totales en la BIS-11. Asimismo, se objetivó que los pacientes más impulsivos (puntuaciones totales en BIS-11 mayor o igual a 72) mostraron una mayor composición porcentual de EPA en membrana de eritrocito y un menor valor del cociente AA/EPA y AA/DHA en membrana de eritrocito que los pacientes con una impulsividad dentro de la normalidad (ver tabla y figura 7.2.1.1.2.). Estos datos apoyarían la idea de la alteración de la composición de ácidos grasos poliinsaturados en los trastornos caracterizados por una elevada impulsividad, aunque según lo sugerido por una parte de la literatura, estas alteraciones podrían ir en sentido inverso al esperado. No obstante, debemos destacar que hasta la fecha, no hay publicaciones que analicen la relación entre la composición porcentual de ácidos grasos esenciales en membrana de eritrocito y las puntuaciones en la BIS-11, por lo que estos resultados no pueden ser adecuadamente contrastados, siendo necesaria la realización de nuevos estudios que sostengan o refuten dicho hallazgo.

Por otro lado, es importante destacar que la composición porcentual de EPA en membrana de eritrocito encontrada en el presente estudio, no tiene por qué reflejar sus niveles o proporción en el sistema nervioso central. De hecho, en algunos estudios se ha observado cómo las concentraciones de omega-3 en plasma disminuían en una proporción

aproximada a la reducción de ALA en la dieta, sin embargo, la concentración de omega-3 en el cerebro sorprendentemente se mantenía estable a pesar de las restricciones o suplementaciones dietéticas (Rapoport, Ramadan, & Basselin, 2011). Además, los ácidos grasos no tienen la misma tasa de penetración en el cerebro, ni lo hacen a través de los mismos mecanismos, de modo que parece difícil extrapolar los resultados de lo que ocurre en membrana de eritrocito y plasma al sistema nervioso central (Kuratko & Salem, 2009). Además, lo más replicado en la investigación actual, no es el hallazgo de niveles disminuidos de EPA en plasma o membrana de eritrocito en determinadas enfermedades mentales, sino su utilidad en el tratamiento de determinados trastornos como la depresión o el TDAH.

Igualmente, se quiere señalar que gran parte de los estudios existentes sostienen una acción antagónica de los omega-3 (DHA y EPA) sobre la señalización del sistema eicosanoide dependiente del metabolismo del AA, a través de diversos mecanismos (Ross, Seguin, & Sieswerda, 2007). Sin embargo, revisando la literatura se observa que los omega-3 y concretamente el EPA, pueden tener también una acción activadora de la cascada del AA. Aunque por el momento los mecanismos bioquímicos implicados en dicho proceso no se entienden por completo, se sugiere podría tener relación con la modulación de la actividad o expresión de las enzimas implicadas en la liberación (fosfolipasa A2) y recaptación (aciltransferasa lisofosfolípido y la ligasa de ácidos grasos CoA) del AA de los fosfolípidos de la membrana celular (Obajimi et al., 2005; Ross & Kish, 1994). Esto conllevaría un aumento del AA disponible para la síntesis de eicosanoides, involucrados en la modulación y actividad de vías de neurotransmisión dopaminérgicas y serotoninérgicas (Berg et al., 1998; Vial & Piomelli, 1995), que en última instancia podrían suponer la aparición de determinada sintomatología.

Todos estos mecanismos, podrían explicar y dar coherencia al hallazgo de una mayor composición porcentual de EPA en membrana de eritrocito precisamente en los jugadores patológicos más impulsivos, asumiendo que como se acaba de explicar, esta mayor proporción de EPA, pudiera tener efectos negativos (derivados de sus propiedades activadoras de la cascada de AA) en el funcionamiento cerebral.

8.2.2. RELACIÓN ENTRE LOS ÁCIDOS GRASOS ESENCIALES Y LA GRAVEDAD DEL JUEGO PATOLÓGICO

Otro de los principales objetivos de este trabajo es analizar si existe una asociación entre los ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) en plasma y membrana de eritrocito y la gravedad del juego patológico, evaluada por el South Oaks Gambling Screen (SOGS) y los criterios diagnósticos del DSM-IV.

Únicamente se encontró una correlación positiva estadísticamente significativa ($p < 0,005$) entre los omega-3 totales en plasma ($r = 0,42$) y el DHA en plasma ($r = 0,44$) y las puntuaciones en el SOGS y una correlación negativa estadísticamente significativa ($p < 0,005$) entre el cociente omega-6/omega-3 en plasma ($r = -0,29$) y las puntuaciones en

el SOGS. En cambio, no se encontraron correlaciones entre los ácidos grasos y el DSM-IV.

Cuando se categorizó la muestra conforme a las puntuaciones en el SOGS en graves (14-19) y menos graves (4-13), se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la composición porcentual en plasma de omega-3 totales, EPA y DHA, con un porcentaje mayor de todos ellos en los graves. Con el cociente omega-6/omega-3, también se encontraron diferencias estadísticamente significativas, siendo menor en los graves (ver tabla y figura 7.2.2.1.2.).

También se categorizó a los jugadores patológicos según la gravedad en leve, moderado y grave acorde con las puntuaciones obtenidas en el DSM-IV y se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) entre la composición porcentual, en este caso en en membrana de eritrocito (no en plasma), de los leves (5-6) y moderados (7-8), con una mayor proporción de EPA en los leves. Asimismo, en este caso se encontró una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$) entre el cociente AA/EPA de los leves y moderados, con un menor valor en estos últimos. El no haber logrado hallar diferencias significativas con los más graves posiblemente se deba al pequeño tamaño de los subgrupos al categorizar la muestra en tres.

Como se puede ver, en la misma línea de los resultados anteriormente descritos en relación a la impulsividad y los ácidos grasos esenciales, parece que los hallazgos podrían ir en sentido inverso al que cabría esperar, con una mayor proporción de omega-3 en los jugadores más graves. Sin embargo, hay que señalar que es complicado sacar conclusiones ante hallazgos tan dispares que además no pueden ser contrastados con estudios previos.

Destacar también, que llama la atención que los resultados obtenidos con el SOGS no lograron evidenciar diferencias en membrana de eritrocito pero sí en plasma y al contrario, con el DSM-IV sólo se lograron encontrar en membrana de eritrocito; a pesar de que ambas escalas de gravedad muestran una elevada correlación positiva ($r=0,626$) estadísticamente significativa ($p < 0,001$) entre ellas. Estos hallazgos podrían cuestionar aún más la utilización del método de extracción de sangre en ayunas y los métodos de evaluación de AGE (apartado 3.3.), que como se ha dicho con anterioridad, posiblemente sólo proporcionen una estimación poco precisa de la cantidad de PUFA omega-3 distribuida por el cerebro.

8.2.3. RESUMEN

Como ya se ha señalado, el principal objetivo de este trabajo es conocer si existe una asociación entre los ácidos grasos y la impulsividad evaluada por la Escala de Barratt (BIS-11) y la gravedad del juego patológico, según la South Oaks Gambling Screen (SOGS) o los criterios diagnósticos DSM-IV. En este caso la hipótesis principal es aceptada, ya que las diferencias que se lograron evidenciar apoyarían una posible relación

estadísticamente significativa entre los ácidos grasos poliinsaturados y la impulsividad y gravedad del juego patológico.

No obstante, los resultados obtenidos son un indicio más de que todavía nos queda mucho camino por recorrer para conocer en profundidad el papel de los ácidos grasos esenciales en el funcionamiento cerebral, siendo éste aun más complejo de lo que alcanzamos a advertir en la actualidad. Por todo ello, parece fundamental la realización de más estudios que analicen la relación entre los ácidos grasos esenciales y los trastornos caracterizados por una elevada impulsividad y esta tesis doctoral pretende ser uno de ellos.

Además, a menudo resulta complicado determinar si las variaciones neurobiológicas preceden o suceden al desarrollo de los trastornos, y en este caso, al tratarse de un estudio transversal, no se puede establecer una relación causal. Así por ejemplo, se debe tener en cuenta que el hallazgo de una composición alterada de AGE en esta muestra de jugadores patológicos podría deberse a diferencias en los estilos dietéticos entre los más y menos impulsivos, que debido al pequeño tamaño muestral no hayan sido detectados en el análisis realizado. No obstante, hay que señalar que en esta muestra no se ha podido evidenciar correlación significativa entre los niveles de AGE y la ingesta de pescado azul o frutos secos, lo que parece estar en concordancia con estudios previos que sostienen que los niveles plasmáticos de PUFA omega-3 se correlacionan sólo modestamente con las evaluaciones de ingesta dietética (Hjartaker, Lund, & Bjerve, 1997). Esto puede deberse a la variación biológica entre individuos (por ejemplo, diferencias de absorción y metabolismo) y al sesgo de memoria y errores inherentes a los cuestionarios y entrevistas dietéticas. En esta línea, el estado nutricional podría ser un factor de confusión a la hora de analizar los ácidos grasos esenciales, no obstante en la muestra no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el IMC del grupo de ludópata más y menos impulsivo.

Por último, decir que debido a que el estrés oxidativo sistémico, secundario al consumo de tabaco, disminuye los ácidos grasos poliinsaturados de la sangre, especialmente los omega-3, y aumenta los productos de lipoperoxidación (Brown, Morrice, & Duthie, 1998), se tuvo en cuenta esta variable como posible factor de confusión. No obstante, en esta muestra no se observó diferencia estadísticamente significativa en el hábito tabáquico entre el grupo más y menos impulsivo, ni asociación entre el estado de fumador o no y los ácidos grasos.

CAPÍTULO 9. LIMITACIONES

En el presente trabajo existen una serie de limitaciones, unas propias del mismo y otras generales de este tipo de estudios:

- La falta de grupo control es una limitación fundamental en este estudio.
- El tamaño muestral es pequeño, lo que puede que nos haya impedido alcanzar la significación estadística en alguna de las variables donde la dispersión de los resultados es mayor.
- Además, por este pequeño tamaño muestral y por las características de la muestra (tipo de juego, muestra reclutada de jugadores en busca de tratamiento...), la generalización de los resultados descritos es bastante limitada.
- Es un estudio observacional, en el que la evaluación transversal no permite establecer una naturaleza causal entre los niveles de PUFA y la impulsividad.
- Los resultados pueden verse afectados por el tratamiento farmacológico de los jugadores.
- Se clasificó a los pacientes en inicio temprano o tardío y con un tiempo de progresión de la enfermedad determinado en base a su recuerdo, introduciendo la posibilidad de sesgo de memoria o de información.
- Gran parte de los resultados se basan en cuestionarios auto-administrados, lo que podría suponer un sesgo de confirmación y además, debido a que son subjetivas, pueden estar influenciadas por percepciones distorsionadas de los rasgos propios de cada uno.
- No se practicaron entrevistas familiares que sobre todo en el caso de la recogida de información retrospectiva, hubiera sido importante.
- Sólo se incluyeron en el estudio a pacientes varones, pero las razones son la elevada prevalencia del trastorno en hombres y las posibles diferencias tanto en el perfil clínico de las mujeres con juego patológico como en el perfil de PUFA, por lo que a pesar de ser una limitación, permitiría obtener una muestra más homogénea.
- En este estudio no se realizaron ajustes para contrastes múltiples, ya que ello hubiera protegido excesivamente contra la posibilidad de encontrar diferencias significativas, a costa de disminuir gravemente la potencia de la prueba. Esta actitud menos restrictiva parece sensata debido a que el objetivo de esta tesis es realizar un análisis exploratorio y para ello, fue preciso determinar un número importante de parámetros con la limitación añadida que supone el pequeño tamaño muestral.

CAPÍTULO 10. CONCLUSIONES

1. El grupo de jugadores patológicos más impulsivos presenta una mayor composición porcentual de EPA en membrana de eritrocito que el grupo menos impulsivo y un menor valor del cociente AA/EPA y del cociente AA/DHA en membrana de eritrocito que el grupo menos impulsivo.
2. El grupo de jugadores patológicos más graves en la escala de SOGS presenta una mayor composición porcentual plasmática de omega-3, EPA y DHA y un menor valor del cociente omega-6/omega-3 que los jugadores patológicos menos graves.
3. El grupo de jugadores patológicos con una gravedad leve según el DSM-IV presenta una menor composición porcentual en membrana de eritrocito de EPA y un mayor valor del cociente AA/EPA que los jugadores patológicos con una gravedad mayor.
4. El grupo de jugadores patológicos más impulsivos tiene mayor gravedad que el grupo menos impulsivo.
5. El grupo de jugadores patológicos más impulsivos tiene mayor afectación del área social y laboral que el grupo menos impulsivo.
6. El grupo de jugadores patológicos más impulsivos tiene más problemas legales que el grupo menos impulsivo.
7. El grupo de jugadores patológicos más impulsivos tiene más presencia de familiares con problemas de juego patológico que el grupo menos impulsivo.
8. El grupo de jugadores patológicos más impulsivos tiene más psicopatología comórbida que el grupo menos impulsivo.

IV. BIBLIOGRAFÍA

IV. BIBLIOGRAFÍA

- Abassi, M., & Abolghasemi, A. (2015). Temperament and Character Dimensions: Correlates of Impulsivity in Morphine Addicts. *International Journal of High Risk Behaviors and Addiction*, 4(4). <http://doi.org/10.5812/ijhrba.21142>
- Abedi, E., & Sahari, M. A. (2014). Long-chain polyunsaturated fatty acid sources and evaluation of their nutritional and functional properties. *Food Science & Nutrition*, 2(5), 443–63. <http://doi.org/10.1002/fsn3.121>
- Addolorato, G., Leggio, L., Cardone, S., Ferrulli, A., & Gasbarrini, G. (2009). Role of the GABA(B) receptor system in alcoholism and stress: focus on clinical studies and treatment perspectives. *Alcohol (Fayetteville, N.Y.)*, 43(7), 559–63. <http://doi.org/10.1016/j.alcohol.2009.09.031>
- Albein-Urios, N., Martínez-González, J. M., Lozano, O., Clark, L., & Verdejo-García, A. (2012). Comparison of impulsivity and working memory in cocaine addiction and pathological gambling: Implications for cocaine-induced neurotoxicity. *Drug and Alcohol Dependence*, 126(1-2), 1–6. <http://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2012.03.008>
- Albein-Urios, N., Pilatti, A., Lozano, Ó., Martínez-González, J. M., & Verdejo-García, A. (2014). The value of impulsivity to define subgroups of addicted individuals differing in personality dysfunction, craving, psychosocial adjustment, and wellbeing: A latent class analysis. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 29(1), 38–46. <http://doi.org/10.1093/arclin/act072>
- Alberts, H., Thewissen, R., & Middelweerd, M. (2013). Accepting or suppressing the desire to eat: Investigating the short-term effects of acceptance-based craving regulation. *Eating Behaviors*, 14(3), 405–409. <http://doi.org/10.1016/j.eatbeh.2013.06.008>
- Alessi, S. M., & Petry, N. M. (2003). Pathological gambling severity is associated with impulsivity in a delay discounting procedure. *Behavioural Processes*, 64(3), 345–354. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14580703>
- Alvarez-Moya, E. M., Jiménez-Murcia, S., Aymamí, M. N., Gómez-Peña, M., Granero, R., Santamaría, J., ... Fernández-Aranda, F. (2010). Subtyping study of a pathological gamblers sample. *Canadian Journal of Psychiatry. Revue Canadienne de Psychiatrie*, 55(8), 498–506. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20723277>
- Alvarez-Moya, E. M., Ochoa, C., Jiménez-Murcia, S., Aymamí, M. N., Gómez-Peña, M., Fernández-Aranda, F., ... Menchón, J. M. (2011). Effect of executive functioning, decision-making and self-reported impulsivity on the treatment outcome of pathologic gambling. *Journal of Psychiatry & Neuroscience : JPN*, 36(3), 165–75. <http://doi.org/10.1503/jpn.090095>
- American Psychiatric Association. (1980). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*.

- American Psychiatric Association. (1987). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV-TR*.
- American Psychiatric Association. (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM IV*.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5*.
- Amminger, G. P., Schäfer, M. R., Papageorgiou, K., Klier, C. M., Cotton, S. M., Harrigan, S. M., ... Berger, G. E. (2010). Long-chain omega-3 fatty acids for indicated prevention of psychotic disorders: a randomized, placebo-controlled trial. *Archives of General Psychiatry*, 67(2), 146–54. <http://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2009.192>
- Amminger, G. P., Schäfer, M. R., Schlögelhofer, M., Klier, C. M., & McGorry, P. D. (2015). Longer-term outcome in the prevention of psychotic disorders by the Vienna omega-3 study. *Nature Communications*, 6, 7934. <http://doi.org/10.1038/ncomms8934>
- Anderson, G., & Brown, R. I. (1984). Real and laboratory gambling, sensation-seeking and arousal. *British Journal of Psychology (London, England: 1953)*, 75 (Pt 3), 401–10. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6487928>
- Antonelli, F., Ko, J. H., Miyasaki, J., Lang, A. E., Houle, S., Valzania, F., ... Strafella, A. P. (2014). Dopamine-agonists and impulsivity in Parkinson's disease: impulsive choices vs. impulsive actions. *Human Brain Mapping*, 35(6), 2499–506. <http://doi.org/10.1002/hbm.22344>
- Appleton, K. M., Rogers, P. J., & Ness, a R. (2008). Is there a role for n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in the regulation of mood and behaviour? A review of the evidence to date from epidemiological studies, clinical studies and intervention trials. *Nutrition Research Reviews*, 21(1), 13–41. <http://doi.org/10.1017/S0954422408998620>
- Aragay, N., Jiménez-Murcia, S., Granero, R., Fernández-Aranda, F., Ramos-Grille, I., Cardona, S., ... Vallès, V. (2015). Pathological gambling: Understanding relapses and dropouts. *Comprehensive Psychiatry*, 57, 58–64. <http://doi.org/10.1016/j.comppsy.2014.10.009>
- Arnsten, A., & Li, B-M. (2005). Neurobiology of executive functions: catecholamine influences on prefrontal cortical functions. *Biological Psychiatry*, 57(11), 1377–84. <http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.08.019>
- Aron, A. R., Behrens, T. E., Smith, S., Frank, M. J., & Poldrack, R. A. (2007). Triangulating a cognitive control network using diffusion-weighted magnetic resonance imaging (MRI) and functional MRI. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 27(14), 3743–52. <http://doi.org/10.1523/jneurosci.0519-07.2007>
- Aron, A. R., Fletcher, P. C., Bullmore, E. T., Sahakian, B. J., & Robbins, T. W. (2003). Stop-signal inhibition disrupted by damage to right inferior frontal gyrus in humans.

Nature Neuroscience, 6(2), 115–6. <http://doi.org/10.1038/nn1003>

- Asberg, M., Nordström, P., & Träskman-Bendz, L. (1986). Cerebrospinal fluid studies in suicide. An overview. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 487, 243–55. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2436537>
- Asevedo, E., Mendes, A. C., Berk, M., & Brietzke, E. (2014). Systematic review of N-acetylcysteine in the treatment of addictions. *Revista Brasileira de Psiquiatria (São Paulo, Brazil : 1999)*, 36(2), 168–75. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24676047>
- Aslibekyan, S., Wiener, H. W., Havel, P. J., Stanhope, K. L., O'Brien, D. M., Hopkins, S. E., ... Boyer, B. B. (2014). DNA methylation patterns are associated with n-3 fatty acid intake in Yup'ik people. *The Journal of Nutrition*, 144(4), 425–30. <http://doi.org/10.3945/jn.113.187203>
- Auger, N., Lo, E., Cantinotti, M., & O'Loughlin, J. (2010). Impulsivity and socioeconomic status interact to increase the risk of gambling onset among youth. *Addiction (Abingdon, England)*, 105(12), 2176–83. <http://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2010.03100.x>
- Baker, D. A., McFarland, K., Lake, R. W., Shen, H., Tang, X.-C., Toda, S., & Kalivas, P. W. (2003). Neuroadaptations in cystine-glutamate exchange underlie cocaine relapse. *Nature Neuroscience*, 6(7), 743–749. <http://doi.org/10.1038/nn1069>
- Balodis, I. M., Kober, H., Worhunsky, P. D., Stevens, M. C., Pearlson, G. D., & Potenza, M. N. (2012). Diminished frontostriatal activity during processing of monetary rewards and losses in pathological gambling. *Biological Psychiatry*, 71(8), 749–57. <http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.01.006>
- Barbano, M. F., & Cador, M. (2007). Opioids for hedonic experience and dopamine to get ready for it. *Psychopharmacology*, 191(3), 497–506. <http://doi.org/10.1007/s00213-006-0521-1>
- Bari, A., & Robbins, T. W. (2013). Inhibition and impulsivity: behavioral and neural basis of response control. *Progress in Neurobiology*, 108, 44–79. <http://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2013.06.005>
- Barratt, E. (1959). Anxiety and impulsiveness related to psychomotor efficiency. *Perceptual and Motor Skills*, 9(3), 191. <http://doi.org/10.2466/PMS.9.3.191-198>
- Basar, K., Sesia, T., Groenewegen, H., Steinbusch, H. W. M., Visser-Vandewalle, V., & Temel, Y. (2010). Nucleus accumbens and impulsivity. *Progress in Neurobiology*, 92(4), 533–557. <http://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2010.08.007>
- Beaver, K. M., Hoffman, T., Shields, R. T., Vaughn, M. G., De Lisi, M., & Wright, J. P. (2010). Gender differences in genetic and environmental influences on gambling: results from a sample of twins from the National Longitudinal Study of Adolescent Health. *Addiction (Abingdon, England)*, 105(3), 536–42. <http://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2009.02803.x>
- Bechara, A. (2003). Risky business: emotion, decision-making, and addiction. *Journal of*

Gambling Studies / Co-Sponsored by the National Council on Problem Gambling and Institute for the Study of Gambling and Commercial Gaming, 19(1), 23–51. <http://doi.org/10.1023/A:1021223113233>

- Bechara, A. (2005). Decision making, impulse control and loss of willpower to resist drugs: a neurocognitive perspective. *Nature Neuroscience*, 8(11), 1458–63. <http://doi.org/10.1038/nm1584>
- Bechara, A., Damasio, H., Tranel, D., & Damasio, A. R. (2005). The Iowa Gambling Task and the somatic marker hypothesis: some questions and answers. *Trends in Cognitive Sciences*, 9(4), 159–62; discussion 162–4. <http://doi.org/10.1016/j.tics.2005.02.002>
- Beier, A. M., Lauritzen, L., Galfalvy, H. C., Cooper, T. B., Oquendo, M. A., Grunebaum, M. F., ... Sublette, M. E. (2014). Low plasma eicosapentaenoic acid levels are associated with elevated trait aggression and impulsivity in major depressive disorder with a history of comorbid substance use disorder. *Journal of Psychiatric Research*, 57(1), 133–40. <http://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2014.06.012>
- Bellino, S., Bozzatello, P., Rocca, G., & Bogetto, F. (2014). Efficacy of omega-3 fatty acids in the treatment of borderline personality disorder: a study of the association with valproic acid. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 28(2), 125–32. <http://doi.org/10.1177/0269881113510072>
- Benko, A., Lazary, J., Molnar, E., Gonda, X., Tothfalusi, L., Pap, D., ... Bagdy, G. (2010). Significant association between the C(-1019)G functional polymorphism of the HTR1A gene and impulsivity. *American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics: The Official Publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, 153B(2), 592–9. <http://doi.org/10.1002/ajmg.b.31025>
- Benschop, R. J., Jacobs, R., Sommer, B., Schürmeyer, T. H., Raab, J. R., Schmidt, R. E., & Schedlowski, M. (1996). Modulation of the immunologic response to acute stress in humans by beta-blockade or benzodiazepines. *FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 10(4), 517–24. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8647351>
- Benschop, R. J., Nieuwenhuis, E. E., Tromp, E. A., Godaert, G. L., Ballieux, R. E., & van Doornen, L. J. (1994). Effects of beta-adrenergic blockade on immunologic and cardiovascular changes induced by mental stress. *Circulation*, 89(2), 762–9. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7508828>
- Berg, K. a, Maayani, S., Goldfarb, J., Scaramellini, C., Leff, P., & Clarke, W. P. (1998). Effector pathway-dependent relative efficacy at serotonin type 2A and 2C receptors: evidence for agonist-directed trafficking of receptor stimulus. *Molecular Pharmacology*, 54, 94–104.
- Berger, A., Mutch, D. M., German, J. B., & Roberts, M. A. (2002). Dietary effects of arachidonate-rich fungal oil and fish oil on murine hepatic and hippocampal gene expression. *Lipids in Health and Disease*, 1, 2. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=139963&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

- Bergh, C., Eklund, T., Södersten, P., & Nordin, C. (1997). Altered dopamine function in pathological gambling. *Psychological Medicine*, 27(2), 473–5. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9089839>
- Bergler, E. (1957). *The psychology of gambling*. (Hill & Wang, Ed.). New York.
- Berlin, G. S., & Hollander, E. (2014). Compulsivity, impulsivity, and the DSM-5 process. *CNS Spectrums*, 19(01), 62–68. <http://doi.org/10.1017/S1092852913000722>
- Berrios, G. E. Obsessive-compulsive disorder: its conceptual history in France during the 19th century. *Comprehensive Psychiatry*, 30(4), 283–95. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2667880>
- Berrios, G. E., & Gili, M. (1995). Abulia and impulsiveness revisited: a conceptual history. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 92(3), 161–7. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7484191>
- Bersabé Morán, R. M. (1995). *Sesgos cognitivos en los juegos de azar: La ilusión de control*. Facultad de Psicología de la Universidad Complutense de Madrid.
- Bevilacqua, L., Doly, S., Kaprio, J., Yuan, Q., Tikkanen, R., Paunio, T., ... Goldman, D. (2010). A population-specific HTR2B stop codon predisposes to severe impulsivity. *Nature*, 468(7327), 1061–6. <http://doi.org/10.1038/nature09629>
- Bevilacqua, L., & Goldman, D. (2013). Genetics of impulsive behaviour. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 368(1615), 20120380. <http://doi.org/10.1098/rstb.2012.0380>
- Bickel, W. K., Jarmolowicz, D. P., Mueller, E. T., Koffarnus, M. N., & Gatchalian, K. M. (2012). Excessive discounting of delayed reinforcers as a trans-disease process contributing to addiction and other disease-related vulnerabilities: emerging evidence. *Pharmacology & Therapeutics*, 134(3), 287–97. <http://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2012.02.004>
- Bienvenu, O. J., Samuels, J. F., Wuyek, L. A., Liang, K.-Y., Wang, Y., Grados, M. A., ... Nestadt, G. (2012). Is obsessive-compulsive disorder an anxiety disorder, and what, if any, are spectrum conditions? A family study perspective. *Psychological Medicine*, 42(1), 1–13. <http://doi.org/10.1017/S0033291711000742>
- Billieux, J., Gay, P., Rochat, L., & Van der Linden, M. (2010). The role of urgency and its underlying psychological mechanisms in problematic behaviours. *Behaviour Research and Therapy*, 48(11), 1085–96. <http://doi.org/10.1016/j.brat.2010.07.008>
- Billieux, J., Van der Linden, M., Khazaal, Y., Zullino, D., & Clark, L. (2012). Trait gambling cognitions predict near-miss experiences and persistence in laboratory slot machine gambling. *British Journal of Psychology (London, England : 1953)*, 103(3), 412–27. <http://doi.org/10.1111/j.2044-8295.2011.02083.x>
- Birkley, E. L., & Smith, G. T. (2011). Recent advances in understanding the personality underpinnings of impulsive behavior and their role in risk for addictive behaviors. *Current Drug Abuse Reviews*, 4(4), 215–27. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3954823&tool=pmcent>

rez&rendertype=abstract

- Blanco, C., Myers, J., & Kendler, K. S. (2012). Gambling, disordered gambling and their association with major depression and substance use: a web-based cohort and twin-sibling study. *Psychological Medicine*, 42(3), 497–508. <http://doi.org/10.1017/S0033291711001401>
- Blanco, C., Orensanz-Muñoz, L., Blanco-Jerez, C., & Saiz-Ruiz, J. (1996). Pathological gambling and platelet MAO activity: a psychobiological study. *The American Journal of Psychiatry*, 153(1), 119–21. <http://doi.org/10.1176/ajp.153.1.119>
- Blanco, C., Potenza, M., & Kim, S. (2009). A pilot study of impulsivity and compulsivity in pathological gambling. *Psychiatry* Retrieved from <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165178108001327>
- Blaszczynski, A. (1999). Pathological gambling and obsessive-compulsive spectrum disorders. *Psychological Reports*. Retrieved from <http://www.amsciepub.com/doi/pdf/10.2466/pr0.1999.84.1.107>
- Blaszczynski, A., & Nower, L. (2006). A pathways model of problem and pathological gambling. *Drugs*, 97(5), 487–499. <http://doi.org/10.1046/j.1360-0443.2002.00015.x>
- Blaszczynski, A., Winter, S., & McConaghy, N. (1986). Plasma endorphin levels in pathological gambling. *Journal of Gambling* Retrieved from <http://link.springer.com/article/10.1007/bf01019930>
- Bloch, M. H., & Qawasmi, A. (2011). Omega-3 Fatty Acid Supplementation for the Treatment of Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Symptomatology: Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 50(10), 991–1000. <http://doi.org/10.1016/j.jaac.2011.06.008>
- Boileau, I., Payer, D., Chugani, B., Lobo, D., Behzadi, A., Rusjan, P. M., ... Zack, M. (2013). The D2/3 dopamine receptor in pathological gambling: A positron emission tomography study with [11C]-(+)-propyl-hexahydro-naphtho-oxazin and [11C]raclopride. *Addiction*, 108(5), 953–963. <http://doi.org/10.1111/add.12066>
- Boileau, I., Payer, D., Chugani, B., Lobo, D. S. S., Houle, S., Wilson, A. A., ... Zack, M. (2014). In vivo evidence for greater amphetamine-induced dopamine release in pathological gambling: a positron emission tomography study with [(11)C]-(+)-PHNO. *Molecular Psychiatry*, 19(12), 1305–13. <http://doi.org/10.1038/mp.2013.163>
- Bond, A. J., Verheyden, S. L., Wingrove, J., & Curran, H. V. (2004). Angry cognitive bias, trait aggression and impulsivity in substance users. *Psychopharmacology*, 171(3), 331–339. <http://doi.org/10.1007/s00213-003-1585-9>
- Booij, L., Swenne, C. A., Brosschot, J. F., Haffmans, P. M. J., Thayer, J. F., & Van der Does, A. J. W. (2006). Tryptophan depletion affects heart rate variability and impulsivity in remitted depressed patients with a history of suicidal ideation. *Biological Psychiatry*, 60(5), 507–14. <http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.02.010>

- Borsonelo, E. C., & Galduróz, J. C. F. (2008). The role of polyunsaturated fatty acids (PUFAs) in development, aging and substance abuse disorders: Review and propositions. *Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 78, 237–245. <http://doi.org/10.1016/j.plefa.2008.03.005>
- Bowirrat, A., & Oscar-Berman, M. (2005). Relationship between dopaminergic neurotransmission, alcoholism, and Reward Deficiency syndrome. *American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics: The Official Publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, 132B(1), 29–37. <http://doi.org/10.1002/ajmg.b.30080>
- Boy, F., Evans, C. J., Edden, R. A. E., Lawrence, A. D., Singh, K. D., Husain, M., & Sumner, P. (2011). Dorsolateral prefrontal γ -aminobutyric acid in men predicts individual differences in rash impulsivity. *Biological Psychiatry*, 70(9), 866–72. <http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.05.030>
- Bradbury, J. (2011). Docosahexaenoic acid (DHA): an ancient nutrient for the modern human brain. *Nutrients*, 3(5), 529–54. <http://doi.org/10.3390/nu3050529>
- Brebner, J. (2000). "The personality theories of H. J. Eysenck and J. A. Gray: a comparative review". G. Matthews and K. Gilliland (1999), *Personality and Individual Differences*, 26, 583–626. *Personality and Individual Differences*, 28(6), 1191–1192. [http://doi.org/10.1016/S0191-8869\(99\)00166-X](http://doi.org/10.1016/S0191-8869(99)00166-X)
- Brevers, D., Cleeremans, A., Verbruggen, F., Bechara, A., Kornreich, C., Verbanck, P., & Noël, X. (2012). Impulsive action but not impulsive choice determines problem gambling severity. *PloS One*, 7(11), e50647. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0050647>
- Brown, G. L., Ebert, M. H., Goyer, P. F., Jimerson, D. C., Klein, W. J., Bunney, W. E., & Goodwin, F. K. (1982). Aggression, suicide, and serotonin: relationships to CSF amine metabolites. *The American Journal of Psychiatry*, 139(6), 741–6. <http://doi.org/10.1176/ajp.139.6.741>
- Brown, G. L., Goodwin, F. K., Ballenger, J. C., Goyer, P. F., & Major, L. F. (1979). Aggression in humans correlates with cerebrospinal fluid amine metabolites. *Psychiatry Research*, 1(2), 131–9. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/95232>
- Brown, K. M., Morrice, P. C., & Duthie, G. G. (1998). Erythrocyte membrane fatty acid composition of smokers and non-smokers: effects of vitamin E supplementation. *European Journal of Clinical Nutrition*, 52(2), 145–50. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9505161>
- Brunner, H. G., Nelen, M., Breakefield, X. O., Ropers, H. H., & van Oost, B. A. (1993). Abnormal behavior associated with a point mutation in the structural gene for monoamine oxidase A. *Science (New York, N.Y.)*, 262(5133), 578–80. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8211186>
- Bühringer, G., Wittchen, H.-U., Gottlebe, K., Kufeld, C., & Goschke, T. (2008). Why people change? The role of cognitive-control processes in the onset and cessation of

- substance abuse disorders. *International Journal of Methods in Psychiatric Research*, 17 Suppl 1, S4–S15. <http://doi.org/10.1002/mpr.246>
- Bullock, S. A., & Potenza, M. N. (2012). Pathological Gambling: Neuropsychopharmacology and Treatment. *Current Psychopharmacology*, 1(1). <http://doi.org/10.2174/2211556011201010067>
- Burdge, G. C., & Calder, P. C. (2005). Conversion of alpha-linolenic acid to longer-chain polyunsaturated fatty acids in human adults. *Reproduction, Nutrition, Development*, 45(5), 581–97. <http://doi.org/10.1051/rnd:2005047>
- Burguière, E., Monteiro, P., Feng, G., & Graybiel, A. M. (2013). Optogenetic stimulation of lateral orbitofronto-striatal pathway suppresses compulsive behaviors. *Science (New York, N.Y.)*, 340(6137), 1243–6. <http://doi.org/10.1126/science.1232380>
- Butler, T., Schofield, P. W., Greenberg, D., Allnutt, S. H., Indig, D., Carr, V., ... Ellis, A. (2010). Reducing impulsivity in repeat violent offenders: an open label trial of a selective serotonin reuptake inhibitor. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 44(12), 1137–43. <http://doi.org/10.3109/00048674.2010.525216>
- Buydens-Branchey, L., & Branchey, M. (2006). n-3 polyunsaturated fatty acids decrease anxiety feelings in a population of substance abusers. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 26(6), 661–5. <http://doi.org/10.1097/01.jcp.0000246214.49271.fl>
- Buydens-Branchey, L., Branchey, M., McMakin, D. L., & Hibbeln, J. R. (2003a). Polyunsaturated fatty acid status and aggression in cocaine addicts. *Drug and Alcohol Dependence*, 71(3), 319–23. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12957349>
- Buydens-Branchey, L., Branchey, M., McMakin, D. L., & Hibbeln, J. R. (2003b). Polyunsaturated fatty acid status and relapse vulnerability in cocaine addicts. *Psychiatry Research*, 120(1), 29–35. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14500111>
- Calder, P. C. (2006). n-3 polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 83(6 Suppl), 1505S–1519S. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16841861>
- Calder, P. C. (2011). Fatty acids and inflammation: The cutting edge between food and pharma. *European Journal of Pharmacology*, 668, S50–S58. <http://doi.org/10.1016/j.ejphar.2011.05.085>
- Calder, P. C. (2012). Mechanisms of action of (n-3) fatty acids. *The Journal of Nutrition*, 142(3), 592S–599S. <http://doi.org/10.3945/jn.111.155259>
- Calhoon, G., & O'Donnell, P. (2013). Closing the gate in the limbic striatum: prefrontal suppression of hippocampal and thalamic inputs. *Neuron*, 78(1), 181–90. <http://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.01.032>
- Cannon, T. D., Gasperoni, T. L., van Erp, T. G., & Rosso, I. M. (2001). Quantitative neural indicators of liability to schizophrenia: implications for molecular genetic

- studies. *American Journal of Medical Genetics*, 105(1), 16–9. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11424984>
- Cantin, L., Lenoir, M., Augier, E., Vanhille, N., Dubreucq, S., Serre, F., ... Ahmed, S. H. (2010). Cocaine is low on the value ladder of rats: possible evidence for resilience to addiction. *PloS One*, 5(7), e11592. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0011592>
- Carrasco, J. L. (2015). Aspectos psiquiátricos de la impulsividad. En *Controversias 23*. Barcelona.
- Carrasco, J. L., Sáiz-Ruiz, J., Hollander, E., César, J., & López-Ibor, J. J. (1994). Low platelet monoamine oxidase activity in pathological gambling. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 90(6), 427–31. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7892775>
- Carroll, M. E., Lac, S. T., & Nygaard, S. L. (1989). A concurrently available nondrug reinforcer prevents the acquisition or decreases the maintenance of cocaine-reinforced behavior. *Psychopharmacology*, 97(1), 23–9. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2496421>
- Caspi, A., Begg, D., Dickson, N., Harrington, H., Langley, J., Moffitt, T. E., & Silva, P. A. (1997). Personality differences predict health-risk behaviors in young adulthood: evidence from a longitudinal study. *Journal of Personality and Social Psychology*, 73(5), 1052–63. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9364760>
- Catalán, J. S., Durán, S., & Torres, J. (2015). Los ácidos grasos dietarios y su relación con la salud. *Nutrición Hospitalaria*, 32(3), 1362–1375. <http://doi.org/10.3305/nh.2015.32.3.9276>
- Cavedini, P., Riboldi, G., Keller, R., D'Annunzi, A., & Bellodi, L. (2002). Frontal lobe dysfunction in pathological gambling patients. *Biological Psychiatry*, 51(4), 334–41. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11958785>
- Chakroun, N., Johnson, E. I., & Swendsen, J. (2010). Mood and personality-based models of substance use. *Journal of the Society of Psychologists in Addictive Behaviors*, 24(1), 129–36. <http://doi.org/10.1037/a0018184>
- Chalon, S. (2006). Omega-3 fatty acids and monoamine neurotransmission. *Prostaglandins, Leukotrienes, and Essential Fatty Acids*, 75(4-5), 259–69. <http://doi.org/10.1016/j.plefa.2006.07.005>
- Chamberlain, S. R., & Sahakian, B. J. (2007). The neuropsychiatry of impulsivity. *Current Opinion in Psychiatry*, 20(3), 255–61. <http://doi.org/10.1097/yco.0b013e3280ba4989>
- Chambers, R. A., Taylor, J. R., & Potenza, M. N. (2003). Developmental Neurocircuitry of Motivation in Adolescence: A Critical Period of Addiction Vulnerability. *American Journal of Psychiatry*, 160(6), 1041–1052. <http://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.6.1041>
- Chase, H. W., & Clark, L. (2010). Gambling severity predicts midbrain response to near-miss outcomes. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society*

- for Neuroscience*, 30(18), 6180–7. <http://doi.org/10.1523/jneurosci.5758-09.2010>
- Choi, S-W., Kim, H. S., Kim, G-Y., Jeon, Y., Park, S. M., Lee, J-Y., ... Kim, D-J. (2014). Similarities and differences among Internet gaming disorder, gambling disorder and alcohol use disorder: a focus on impulsivity and compulsivity. *Journal of Behavioral Addictions*, 3(4), 246–53. <http://doi.org/10.1556/jba.3.2014.4.6>
- Ciccarelli, M., Malinconico, R., Griffiths, M. D., Nigro, G., & Cosenza, M. (2016). Reward Preferences of Pathological Gamblers Under Conditions of Uncertainty: An Experimental Study. *Journal of Gambling Studies*. <http://doi.org/10.1007/s10899-016-9593-y>
- Cilia, R., & van Eimeren, T. (2011). Impulse control disorders in Parkinson's disease: seeking a roadmap toward a better understanding. *Brain Structure & Function*, 216(4), 289–99. <http://doi.org/10.1007/s00429-011-0314-0>
- Clark, C. A., & Dagher, A. (2014). The role of dopamine in risk taking: a specific look at Parkinson's disease and gambling. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 8, 196. <http://doi.org/10.3389/fnbeh.2014.00196>
- Clark, L. (2010). Decision-making during gambling: an integration of cognitive and psychobiological approaches. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 365(1538), 319–30. <http://doi.org/10.1098/rstb.2009.0147>
- Clark, L. (2014). Disordered gambling: the evolving concept of behavioral addiction. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1327, 46–61. <http://doi.org/10.1111/nyas.12558>
- Clark, L., Crooks, B., Clarke, R., Aitken, M., & Dunn, B. (2012). Physiological responses to near-miss outcomes and personal control during simulated gambling. *Journal of Gambling Studies / Co-Sponsored by the National Council on Problem Gambling and Institute for the Study of Gambling and Commercial Gaming*, 28(1), 123–37. <http://doi.org/10.1007/s10899-011-9247-z>
- Clark, L., Lawrence, A., Astley-Jones, F., & Gray, N. (2009). Gambling near-misses enhance motivation to gamble and recruit win-related brain circuitry. *Neuron*, 61(3), 481–90. <http://doi.org/10.1016/j.neuron.2008.12.031>
- Clark, L., & Limbrick-Oldfield, E. (2013). Disordered gambling: a behavioral addiction. *Current Opinion in Neurobiology*, 23(4), 655–9. <http://doi.org/10.1016/j.conb.2013.01.004>
- Clark, L., Stokes, P. R., Wu, K., Michalczuk, R., Benecke, A., Watson, B. J., ... Lingford-Hughes, A. R. (2012). Striatal dopamine D₂/D₃ receptor binding in pathological gambling is correlated with mood-related impulsivity. *NeuroImage*, 63(1), 40–6. <http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.06.067>
- Clark, L., Studer, B., Bruss, J., Tranel, D., & Bechara, A. (2014). Damage to insula abolishes cognitive distortions during simulated gambling. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 111(16), 6098–103.

<http://doi.org/10.1073/pnas.1322295111>

- Cloninger, C. R. (1987). A systematic method for clinical description and classification of personality variants. A proposal. *Archives of General Psychiatry*, *44*(6), 573–88. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3579504>
- Cloninger, C. R., Svrakic, D. M., & Przybeck, T. R. (1993). A psychobiological model of temperament and character. *Archives of General Psychiatry*, *50*(12), 975–90. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8250684>
- Coccaro, E. F., Lee, R., & Coussons-Read, M. (2014). Elevated plasma inflammatory markers in individuals with intermittent explosive disorder and correlation with aggression in humans. *JAMA Psychiatry*, *71*(2), 158–65. <http://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.3297>
- Coccaro, E. F., Lee, R., & McCloskey, M. (2003). Norepinephrine function in personality disorder: plasma free MHPG correlates inversely with life history of aggression. *CNS Spectrums*, *8*(10), 731–6. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14712171>
- Colangelo, L. A., He, K., Whooley, M. A., Daviglius, M. L., & Liu, K. (2009). Higher dietary intake of long-chain ω -3 polyunsaturated fatty acids is inversely associated with depressive symptoms in women. *Nutrition*, *25*(10), 1011–1019. <http://doi.org/10.1016/j.nut.2008.12.008>
- Comings, D. E., Gade-Andavolu, R., Gonzalez, N., Wu, S., Muhleman, D., Chen, C., ... Rosenthal, R. J. (2001). The additive effect of neurotransmitter genes in pathological gambling. *Clinical Genetics*, *60*(2), 107–16. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11553044>
- Comings, D. E., Gade, R., Wu, S., Chiu, C., Dietz, G., Muhleman, D., ... MacMurray, P. (1997). Studies of the potential role of the dopamine D1 receptor gene in addictive behaviors. *Molecular Psychiatry*, *2*(1), 44–56. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9154217>
- Comings, D. E., Gonzalez, N., Wu, S., Gade, R., Muhleman, D., Saucier, G., ... MacMurray, J. P. (1999). Studies of the 48 bp repeat polymorphism of the DRD4 gene in impulsive, compulsive, addictive behaviors: Tourette syndrome, ADHD, pathological gambling, and substance abuse. *American Journal of Medical Genetics*, *88*(4), 358–68. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10402503>
- Comings, D. E., Rosenthal, R. J., Lesieur, H. R., Rugle, L. J., Muhleman, D., Chiu, C., ... Gade, R. (1996). A study of the dopamine D2 receptor gene in pathological gambling. *Pharmacogenetics*, *6*(3), 223–34. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8807661>
- Conklin, S. M., Harris, J. I., Manuck, S. B., Yao, J. K., Hibbeln, J. R., & Muldoon, M. F. (2007). Serum omega-3 fatty acids are associated with variation in mood, personality and behavior in hypercholesterolemic community volunteers. *Psychiatry Research*, *152*(1), 1–10. <http://doi.org/10.1016/j.psychres.2006.10.006>
- Conklin, S. M., & Stanford, M. S. (2008). Premeditated aggression is associated with

- serum cholesterol in abstinent drug and alcohol dependent men. *Psychiatry Research*, 157(1-3), 283–287. <http://doi.org/10.1016/j.psychres.2007.02.006>
- Consejería para la Igualdad y Bienestar Social. Junta de Andalucía. (2008). Guía clínica: actuar ante el juego patológico.
- Cools, R., & D'Esposito, M. (2011). Inverted-U-shaped dopamine actions on human working memory and cognitive control. *Biological Psychiatry*, 69(12), e113–25. <http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.03.028>
- Cornelius, J. R., Tippmann-Peikert, M., Slocumb, N. L., Frerichs, C. F., & Silber, M. H. (2010). Impulse control disorders with the use of dopaminergic agents in restless legs syndrome: a case-control study. *Sleep*, 33(1), 81–7. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2802252&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Correas Lauffer, J., Quintero, J., García Moreno, C., García Blázquez, V., & Chinchilla, A. (2003). *Trastorno por atracones en trastornos de la conducta alimentaria*. (Masson, Ed.). Barcelona.
- Corruble, E., Damy, C., & Guelfi, J. D. (1999). Impulsivity: a relevant dimension in depression regarding suicide attempts? *Journal of Affective Disorders*, 53(3), 211–215.
- Cortés, G. H., Gómez, M. C., Gálvez, B. P., Rodríguez, E., & Martínez, G. C. (n.d.). Revisión histórica de la impulsividad desde una perspectiva artística, filosófica y psicopatológica. Parte II: algunos factores relacionados. Retrieved from <http://www.researchgate.net/publication/28229487>
- Cosenza, M., & Nigro, G. (2015). Wagering the future: Cognitive distortions, impulsivity, delay discounting, and time perspective in adolescent gambling. *Journal of Adolescence*, 45, 56–66. <http://doi.org/10.1016/j.adolescence.2015.08.015>
- Côté, D., Caron, A., Aubert, J., Desrochers, V., & Ladouceur, R. (2003). Near wins prolong gambling on a video lottery terminal. *Journal of Gambling Studies / Co-Sponsored by the National Council on Problem Gambling and Institute for the Study of Gambling and Commercial Gaming*, 19(4), 433–8. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14634302>
- Courtet, P., Giner, L., Seneque, M., Guillaume, S., Olie, E., & Ducasse, D. (2015). Neuroinflammation in suicide: Toward a comprehensive model. *The World Journal of Biological Psychiatry: The Official Journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, 2975(February), 1–23. <http://doi.org/10.3109/15622975.2015.1054879>
- Crabbe, J. C., Phillips, T. J., Feller, D. J., Hen, R., Wenger, C. D., Lessov, C. N., & Schafer, G. L. (1996). Elevated alcohol consumption in null mutant mice lacking 5-HT1B serotonin receptors. *Nature Genetics*, 14(1), 98–101. <http://doi.org/10.1038/ng0996-98>
- Crean, J. P., de Wit, H., & Richards, J. B. (2000). Reward discounting as a measure of impulsive behavior in a psychiatric outpatient population. *Experimental and Clinical*

- Psychopharmacology*, 8(2), 155–62. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10843297>
- Crockett, M. J., Clark, L., & Robbins, T. W. (2009). Reconciling the role of serotonin in behavioral inhibition and aversion: acute tryptophan depletion abolishes punishment-induced inhibition in humans. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 29(38), 11993–9. <http://doi.org/10.1523/jneurosci.2513-09.2009>
- Cunningham-Williams, R. M., Cottler, L. B., Compton, W. M., & Spitznagel, E. L. (1998). Taking chances: problem gamblers and mental health disorders - Results from the St. Louis Epidemiologic Catchment Area Study. *American Journal of Public Health*, 88(7), 1093–6. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1508270&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Cyders, M. A. M., & Coskunpinar, A. (2011). Measurement of constructs using self-report and behavioral lab tasks: is there overlap in nomothetic span and construct representation for impulsivity? *Clinical Psychology Review*, 31(6), 965–82. <http://doi.org/10.1016/j.cpr.2011.06.001>
- Cyders, M. A., & Smith, G. T. (2008). Clarifying the role of personality dispositions in risk for increased gambling behavior. *Personality and Individual Differences*, 45(6), 503–508. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2603031&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Cyders, M., Smith, G., Spillane, N., Fischer, S., Annus, A., & Peterson, C. (2007). Integration of impulsivity and positive mood to predict risky behavior: development and validation of a measure of positive urgency. *Psychological Assessment*, 19(1), 107–18. <http://doi.org/10.1037/1040-3590.19.1.107>
- Da Silva Lobo, D. S., Vallada, H. P., Knight, J., Martins, S. S., Tavares, H., Gentil, V., & Kennedy, J. L. (2007). Dopamine genes and pathological gambling in discordant sib-pairs. *Journal of Gambling Studies / Co-Sponsored by the National Council on Problem Gambling and Institute for the Study of Gambling and Commercial Gaming*, 23(4), 421–33. <http://doi.org/10.1007/s10899-007-9060-x>
- Dagher, A., & Robbins, T. W. (2009). Personality, addiction, dopamine: insights from Parkinson's disease. *Neuron*, 61(4), 502–10. <http://doi.org/10.1016/j.neuron.2009.01.031>
- Dalley, J. W., Everitt, B. J., & Robbins, T. W. (2011). Impulsivity, Compulsivity, and Top-Down Cognitive Control. *Neuron*, 69(4), 680–694. <http://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.01.020>
- Dalley, J. W., & Roiser, J. P. (2012). Dopamine, serotonin and impulsivity. *Neuroscience*, 215, 42–58. <http://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.03.065>
- Dannon, P. N., Rosenberg, O., Schoenfeld, N., & Kotler, M. (2011). Acamprosate and Baclofen were Not Effective in the Treatment of Pathological Gambling:

- Preliminary Blind Rater Comparison Study. *Frontiers in Psychiatry*, 2, 33. <http://doi.org/10.3389/fpsy.2011.00033>
- Dawe, S., & Loxton, N. J. (2004). The role of impulsivity in the development of substance use and eating disorders. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 28(3), 343–51. <http://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2004.03.007>
- de Ruiter, M. B., Oosterlaan, J., Veltman, D. J., van den Brink, W., & Goudriaan, A. E. (2012). Similar hyporesponsiveness of the dorsomedial prefrontal cortex in problem gamblers and heavy smokers during an inhibitory control task. *Drug and Alcohol Dependence*, 121(1-2), 81–9. <http://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2011.08.010>
- de Ruiter, M. B., Veltman, D. J., Goudriaan, A. E., Oosterlaan, J., Sjoerds, Z., & van den Brink, W. (2009). Response perseveration and ventral prefrontal sensitivity to reward and punishment in male problem gamblers and smokers. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 34(4), 1027–38. <http://doi.org/10.1038/npp.2008.175>
- de Visser, L., Homberg, J. R., Mitsogiannis, M., Zeeb, F. D., Rivalan, M., Fitoussi, A., ... Dellu-Hagedorn, F. (2011). Rodent versions of the iowa gambling task: opportunities and challenges for the understanding of decision-making. *Frontiers in Neuroscience*, 5, 109. <http://doi.org/10.3389/fnins.2011.00109>
- De Wilde, B., Goudriaan, A., Sabbe, B., Hulstijn, W., & Dom, G. (2013). Relapse in pathological gamblers: A pilot study on the predictive value of different impulsivity measures. *Journal of Behavioral Addictions*, 2(1), 23–30. <http://doi.org/10.1556/JBA.2.2013.1.4>
- de Wit, H., & Richards, J. B. (2004). Dual determinants of drug use in humans: reward and impulsivity. *Nebraska Symposium on Motivation. Nebraska Symposium on Motivation*, 50, 19–55. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15160637>
- DeCaria, C. M., Hollander, E., Grossman, R., Wong, C. M., Mosovich, S. A., & Cherkasky, S. (1996). Diagnosis, neurobiology, and treatment of pathological gambling. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 57 Suppl 8, 80–3; discussion 83–4. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8698687>
- Depue, R., & Collins, P. (1999). On the psychobiological complexity and stability of traits. *Behavioral and Brain Sciences*. Retrieved from http://journals.cambridge.org/abstract_S0140525X99462041
- Di Nicola, M., Tedeschi, D., De Risio, L., Pettorruso, M., Martinotti, G., Ruggeri, F., ... Janiri, L. (2015). Co-occurrence of alcohol use disorder and behavioral addictions: relevance of impulsivity and craving. *Drug and Alcohol Dependence*, 148, 118–125. <http://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2014.12.028>
- Díaz Marsá, M., Carrasco, J., Prieto López, R., & Saiz Ruiz, J. (1998). Un estudio de la personalidad en los trastornos de conducta alimentaria. *Actas Españolas de Psiquiatría*, 27(1), 50.
- Dick, D., Smith, G., & Olausson, P. (2010). Review: understanding the construct of

- impulsivity and its relationship to alcohol use disorders. *Addiction* Retrieved from <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1369-1600.2009.00190.x/full>
- Dickman, S. J. (2000). Impulsivity, arousal and attention. *Personality and Individual Differences*, 28(3), 563–581. [http://doi.org/10.1016/S0191-8869\(99\)00120-8](http://doi.org/10.1016/S0191-8869(99)00120-8)
- Dixon, M. R., & Holton, B. (2009). Altering the magnitude of delay discounting by pathological gamblers. *Journal of Applied Behavior Analysis*, 42(2), 269–75. <http://doi.org/10.1901/jaba.2009.42-269>
- Dixon, M. R., Jacobs, E. A., & Sanders, S. (2006). Contextual control of delay discounting by pathological gamblers. *Journal of Applied Behavior Analysis*, 39(4), 413–22. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1702333&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Dixon, M. R., Marley, J., & Jacobs, E. A. (2003). Delay discounting by pathological gamblers. *Journal of Applied Behavior Analysis*, 36(4), 449–58. <http://doi.org/10.1901/jaba.2003.36-449>
- Djamshidian, A., O’Sullivan, S. S., Lees, A., & Auerbeck, B. B. (2011). Stroop test performance in impulsive and non impulsive patients with Parkinson’s disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 17(3), 212–4. <http://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2010.12.014>
- Dodd, M. L., Klos, K. J., Bower, J. H., Geda, Y. E., Josephs, K. A., & Ahlskog, J. E. (2005). Pathological gambling caused by drugs used to treat Parkinson disease. *Archives of Neurology*, 62(9), 1377–81. <http://doi.org/10.1001/archneur.62.9.noc50009>
- Dodds, C. M., Morein-Zamir, S., & Robbins, T. W. (2011). Dissociating inhibition, attention, and response control in the frontoparietal network using functional magnetic resonance imaging. *Cerebral Cortex (New York, N.Y. : 1991)*, 21(5), 1155–65. <http://doi.org/10.1093/cercor/bhq187>
- Dom, G., Hulstijn, W., & Sabbe, B. (2006). Differences in impulsivity and sensation seeking between early- and late-onset alcoholics. *Addictive Behaviors*, 31(2), 298–308. <http://doi.org/10.1016/j.addbeh.2005.05.009>
- Dougherty, D. M., Marsh, D. M., Mathias, C. W., Dawes, M. A., Bradley, D. M., Morgan, C. J., & Badawy, A. A.-B. (2007). The effects of alcohol on laboratory-measured impulsivity after L-tryptophan depletion or loading. *Psychopharmacology*, 193(1), 137–50. <http://doi.org/10.1007/s00213-007-0763-6>
- Duckworth, A. L., & Kern, M. L. (2011). A Meta-Analysis of the Convergent Validity of Self-Control Measures. *Journal of Research in Personality*, 45(3), 259–268. <http://doi.org/10.1016/j.jrp.2011.02.004>
- Duffy, O., Ménez, J. F., & Leonard, B. E. (1992). Attenuation of the effects of chronic ethanol administration in the brain lipid content of the developing rat by an oil enriched in gamma linolenic acid. *Drug and Alcohol Dependence*, 31(1), 85–9. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1330473>

- Dussault, F., Brendgen, M., Vitaro, F., Wanner, B., & Tremblay, R. E. (2011). Longitudinal links between impulsivity, gambling problems and depressive symptoms: a transactional model from adolescence to early adulthood. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 52(2), 130–8. <http://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2010.02313.x>
- Eagle, D. M., Bari, A., & Robbins, T. W. (2008). The neuropsychopharmacology of action inhibition: cross-species translation of the stop-signal and go/no-go tasks. *Psychopharmacology*, 199(3), 439–56. <http://doi.org/10.1007/s00213-008-1127-6>
- Echeburúa, E., Báez, C., Fernández-Montalvo, J., & Páez, D. (1994). Cuestionario de juego patológico de South Oaks (SOGS): Validación Española. *Análisis Y Modificación de Conducta*.
- Eisenberg, D. T. A., Mackillop, J., Modi, M., Beauchemin, J., Dang, D., Lisman, S. A., ... Wilson, D. S. (2007). Examining impulsivity as an endophenotype using a behavioral approach: a DRD2 TaqI A and DRD4 48-bp VNTR association study. *Behavioral and Brain Functions : BBF*, 3, 2. <http://doi.org/10.1186/1744-9081-3-2>
- Elman, I., Becerra, L., Tschibelu, E., Yamamoto, R., George, E., & Borsook, D. (2012). Yohimbine-induced amygdala activation in pathological gamblers: a pilot study. *PLoS One*, 7(2), e31118. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0031118>
- Emond, M. S., & Marmurek, H. H. C. (2010). Gambling related cognitions mediate the association between thinking style and problem gambling severity. *Journal of Gambling Studies / Co-Sponsored by the National Council on Problem Gambling and Institute for the Study of Gambling and Commercial Gaming*, 26(2), 257–67. <http://doi.org/10.1007/s10899-009-9164-6>
- Ersche, K. D., Turton, A. J., Pradhan, S., Bullmore, E. T., & Robbins, T. W. (2010). Drug Addiction Endophenotypes: Impulsive Versus Sensation-Seeking Personality Traits. *Biological Psychiatry*, 68(8), 770–773. <http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.06.015>
- Estevez, A., Herrero-Fernández, D., Sarabia, I., & Jauregui, P. (2015). The impulsivity and sensation-seeking mediators of the psychological consequences of pathological gambling in adolescence. *Journal of Gambling Studies / Co-Sponsored by the National Council on Problem Gambling and Institute for the Study of Gambling and Commercial Gaming*, 31(1), 91–103. <http://doi.org/10.1007/s10899-013-9419-0>
- Evans, K. L., Cropper, J. D., Berg, K. A., & Clarke, W. P. (2001). Mechanisms of regulation of agonist efficacy at the 5-HT(1A) receptor by phospholipid-derived signaling components. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 297(3), 1025–35. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11356925>
- Evenden, J. L. (1999). Varieties of impulsivity. *Psychopharmacology*, 146(4), 348–61. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10550486>
- Evers, E. A. T., Cools, R., Clark, L., van der Veen, F. M., Jolles, J., Sahakian, B. J., & Robbins, T. W. (2005). Serotonergic modulation of prefrontal cortex during negative

- feedback in probabilistic reversal learning. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 30(6), 1138–47. <http://doi.org/10.1038/sj.npp.1300663>
- Eysenck, S. B., & Eysenck, H. J. (1977). The place of impulsiveness in a dimensional system of personality description. *The British Journal of Social and Clinical Psychology*, 16(1), 57–68. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/843784>
- Farooqui, A. A., Ong, W.-Y., & Horrocks, L. A. (2006). Inhibitors of brain phospholipase A2 activity: their neuropharmacological effects and therapeutic importance for the treatment of neurologic disorders. *Pharmacological Reviews*, 58(3), 591–620. <http://doi.org/10.1124/pr.58.3.7>
- Farré, J. M., Fernández-Aranda, F., Granero, R., Aragay, N., Mallorquí-Bague, N., Ferrer, V., ... Jiménez-Murcia, S. (2015). Sex addiction and gambling disorder: Similarities and differences. *Comprehensive Psychiatry*, 56, 59–68. <http://doi.org/10.1016/j.comppsy.2014.10.002>
- Fattore, L., Melis, M., Fadda, P., Pistis, M., & Fratta, W. (2010). The endocannabinoid system and nondrug rewarding behaviours. *Experimental Neurology*, 224(1), 23–36. <http://doi.org/10.1016/j.expneurol.2010.03.020>
- Fauth-Bühler, M., Mann, K., & Potenza, M. N. (2016). Pathological gambling: a review of the neurobiological evidence relevant for its classification as an addictive disorder. *Addiction Biology*. <http://doi.org/10.1111/adb.12378>
- Fehr, C., Yakushev, I., Hohmann, N., Buchholz, H.-G., Landvogt, C., Deckers, H., ... Schreckenberger, M. (2008). Association of low striatal dopamine d2 receptor availability with nicotine dependence similar to that seen with other drugs of abuse. *The American Journal of Psychiatry*, 165(4), 507–14. <http://doi.org/10.1176/appi.ajp.2007.07020352>
- Fineberg, N. A., Chamberlain, S. R., Goudriaan, A. E., Stein, D. J., Vanderschuren, L. J. M. J., Gillan, C. M., ... Potenza, M. N. (2014). New developments in human neurocognition: clinical, genetic, and brain imaging correlates of impulsivity and compulsivity. *CNS Spectrums*, 19(1), 69–89. <http://doi.org/10.1017/S1092852913000801>
- Finnen, M. J., & Lovell, C. R. (1991). Purification and characterisation of phospholipase A2 from human epidermis. *Biochemical Society Transactions*, 19(2), 91S. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1889683>
- Fischer, S., & Smith, G. (2008). Binge eating, problem drinking, and pathological gambling: Linking behavior to shared traits and social learning. *Personality and Individual Differences*. Retrieved from <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0191886907003510>
- Fletcher, P. J., Tampakeras, M., Sinyard, J., & Higgins, G. A. (2007). Opposing effects of 5-HT(2A) and 5-HT(2C) receptor antagonists in the rat and mouse on premature responding in the five-choice serial reaction time test. *Psychopharmacology*, 195(2),

223–34. <http://doi.org/10.1007/s00213-007-0891-z>

- Floresco, S. B., St Onge, J. R., Ghods-Sharifi, S., & Winstanley, C. A. (2008). Cortico-limbic-striatal circuits subserving different forms of cost-benefit decision making. *Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience*, 8(4), 375–89. <http://doi.org/10.3758/cabn.8.4.375>
- Floresco, S. B., Tse, M. T. L., & Ghods-Sharifi, S. (2008). Dopaminergic and glutamatergic regulation of effort- and delay-based decision making. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 33(8), 1966–79. <http://doi.org/10.1038/sj.npp.1301565>
- Frascella, J., Potenza, M. N., Brown, L. L., & Childress, A. R. (2010). Shared brain vulnerabilities open the way for nonsubstance addictions: carving addiction at a new joint? *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1187, 294–315. <http://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.05420.x>
- FROSCHE, J., & WORTIS, S. B. (1954). A contribution to the nosology of the impulse disorders. *The American Journal of Psychiatry*, 111(2), 132–8. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13180745>
- Frosch, J., & Wortis, S. B. (1954). A contribution to the nosology of impulse disorders. *Am J Psychiatry*, 111, 132–137.
- Frost, R., Meagher, B., & Riskind, J. (2001). Obsessive-compulsive features in pathological lottery and scratch-ticket gamblers. *Journal of Gambling Studies*. Retrieved from <http://link.springer.com/article/10.1023/A:1016636214258>
- Fuentes, D., Tavares, H., Artes, R., & Gorenstein, C. (2006). Self-reported and neuropsychological measures of impulsivity in pathological gambling. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 12(6), 907–12. <http://doi.org/10.1017/S1355617706061091>
- Fusar-Poli, P., & Berger, G. (2012). Eicosapentaenoic acid interventions in schizophrenia: meta-analysis of randomized, placebo-controlled studies. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 32(2), 179–85. <http://doi.org/10.1097/JCP.0b013e318248b7bb>
- Gaboury, A., & Ladouceur, R. (1989). Erroneous perceptions and gambling. *J Soc Behav Pers*, 4, 411–420.
- García-García, I., Horstmann, A., Jurado, M. A., Garolera, M., Chaudhry, S. J., Margulies, D. S., ... Neumann, J. (2014). Reward processing in obesity, substance addiction and non-substance addiction. *Obesity Reviews: An Official Journal of the International Association for the Study of Obesity*, 15(11), 853–69. <http://doi.org/10.1111/obr.12221>
- Garland, M. R., & Hallahan, B. (2006). Essential fatty acids and their role in conditions characterised by impulsivity. *International Review of Psychiatry (Abingdon, England)*, 18(2), 99–105. <http://doi.org/10.1080/09540260600582009>
- Garland, M. R., Hallahan, B., McNamara, M., Carney, P., Grimes, H., Hibbeln, J. R., ...

- Conroy, R. M. (2007). Lipids and essential fatty acids in patients presenting with self-harm. *The British Journal of Psychiatry*, *190*(2), 112–117. <http://doi.org/10.1192/bjp.bp.105.019562>
- Gesch, C. B., Hammond, S. M., Hampson, S. E., Eves, A., & Crowder, M. J. (2002). Influence of supplementary vitamins, minerals and essential fatty acids on the antisocial behaviour of young adult prisoners. Randomised, placebo-controlled trial. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, *181*, 22–8. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12091259>
- Giddens, J. L., Xian, H., Scherrer, J. F., Eisen, S. A., & Potenza, M. N. (2011). Shared genetic contributions to anxiety disorders and pathological gambling in a male population. *Journal of Affective Disorders*, *132*(3), 406–12. <http://doi.org/10.1016/j.jad.2011.03.008>
- Gigenzer, G. (2002). *Reckoning with risk: learning to live with uncertainty* (Penguin). London: UK.
- Gillies, D., Sinn, J. K., Lad, S. S., Leach, M. J., & Ross, M. J. (2012). Polyunsaturated fatty acids (PUFA) for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, *7*, CD007986. <http://doi.org/10.1002/14651858.CD007986.pub2>
- Ginley, M. K., Whelan, J. P., Meyers, A. W., Relyea, G. E., & Pearlson, G. D. (2014). Exploring a multidimensional approach to impulsivity in predicting college student gambling. *Journal of Gambling Studies / Co-Sponsored by the National Council on Problem Gambling and Institute for the Study of Gambling and Commercial Gaming*, *30*(2), 521–36. <http://doi.org/10.1007/s10899-013-9374-9>
- Goldstein, R. Z., & Volkow, N. D. (2011). Dysfunction of the prefrontal cortex in addiction: neuroimaging findings and clinical implications. *Nature Reviews. Neuroscience*, *12*(11), 652–69. <http://doi.org/10.1038/nrn3119>
- Gómez Candela, C., Bermejo López, L. M., & Loria Kohen, V. (2011). Importance of a balanced omega 6/omega 3 ratio for the maintenance of health: nutritional recommendations. *Nutrición Hospitalaria*, *26*(2), 323–9. <http://doi.org/10.1590/S0212-16112011000200013>
- Gomez-Pinilla, F., & Tyagi, E. (2013). Diet and cognition: interplay between cell metabolism and neuronal plasticity. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, *16*(6), 726–33. <http://doi.org/10.1097/MCO.0b013e328365aae3>
- Goodman, A. (2008). Neurobiology of addiction. An integrative review. *Biochemical Pharmacology*, *75*(1), 266–322. <http://doi.org/10.1016/j.bcp.2007.07.030>
- Gorwood, P., Le Strat, Y., Ramoz, N., Dubertret, C., Moalic, J.-M., & Simonneau, M. (2012). Genetics of dopamine receptors and drug addiction. *Human Genetics*, *131*(6), 803–22. <http://doi.org/10.1007/s00439-012-1145-7>
- Goschke, T. (2014). Dysfunctions of decision-making and cognitive control as transdiagnostic mechanisms of mental disorders: advances, gaps, and needs in current research. *International Journal of Methods in Psychiatric Research*, *23*(S1),

41–57. <http://doi.org/10.1002/mpr.1410>

- Goudriaan, A. E., Oosterlaan, J., De Beurs, E., & Van Den Brink, W. (2008). The role of self-reported impulsivity and reward sensitivity versus neurocognitive measures of disinhibition and decision-making in the prediction of relapse in pathological gamblers. *Psychological Medicine*, *38*(1), 41–50. <http://doi.org/10.1017/S0033291707000694>
- Grant, J. E., & Chamberlain, S. R. (2014). Impulsive action and impulsive choice across substance and behavioral addictions: cause or consequence? *Addictive Behaviors*, *39*(11), 1632–9. <http://doi.org/10.1016/j.addbeh.2014.04.022>
- Grant, J. E., & Kim, S. W. (2014). Brain circuitry of compulsivity and impulsivity. *CNS Spectrums*, *19*(1), 21–7. <http://doi.org/10.1017/S109285291300028X>
- Grant, J. E., Kim, S. W., & Hartman, B. K. (2008). A double-blind, placebo-controlled study of the opiate antagonist naltrexone in the treatment of pathological gambling urges. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *69*(5), 783–789. Retrieved from <http://www.psychiatrist.com/JCP/article/Pages/2008/v69n05/v69n0511.aspx>
- Grant, J. E., Kim, S. W., Hollander, E., & Potenza, M. N. (2008). Predicting response to opiate antagonists and placebo in the treatment of pathological gambling. *Psychopharmacology*, *200*(4), 521–7. <http://doi.org/10.1007/s00213-008-1235-3>
- Grant, J. E., Kim, S. W., & Odlaug, B. L. (2007). N-acetyl cysteine, a glutamate-modulating agent, in the treatment of pathological gambling: a pilot study. *Biological Psychiatry*, *62*(6), 652–7. <http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.11.021>
- Grant, J. E., Odlaug, B. L., Chamberlain, S. R., Potenza, M. N., Schreiber, L. R. N., Donahue, C. B., & Kim, S. W. (2014). A randomized, placebo-controlled trial of N-acetylcysteine plus imaginal desensitization for nicotine-dependent pathological gamblers. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *75*(1), 39–45. <http://doi.org/10.4088/JCP.13m08411>
- Grant, J. E., Odlaug, B. L., Potenza, M. N., Hollander, E., & Kim, S. W. (2010). Nalmefene in the treatment of pathological gambling: multicentre, double-blind, placebo-controlled study. *The British Journal of Psychiatry : The Journal of Mental Science*, *197*(4), 330–1. <http://doi.org/10.1192/bjp.bp.110.078105>
- Grant, J. E., Potenza, M. N., Hollander, E., Cunningham-Williams, R., Nurminen, T., Smits, G., & Kallio, A. (2006). Multicenter investigation of the opioid antagonist nalmefene in the treatment of pathological gambling. *The American Journal of Psychiatry*, *163*(2), 303–12. <http://doi.org/10.1176/appi.ajp.163.2.303>
- Grant, J. E., Potenza, M. N., Weinstein, A., & Gorelick, D. A. (2010). Introduction to Behavioral Addictions. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, *36*(5), 233–241. <http://doi.org/10.3109/00952990.2010.491884>
- Gray, A., & McNaughton, N. (2003). *The Neuropsychology of Anxiety* (Second). Oxford university Press.
- Gray, J. A. (1987). *The psychology of fear and stress*. Cambridge University Press.

- Greeson, R. (1947). On gambling. *American Imago*.
- Griffiths, M. (2004). Betting your life on it. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 329(7474), 1055–6. <http://doi.org/10.1136/bmj.329.7474.1055>
- Grosso, G., Pajak, A., Marventano, S., Castellano, S., Galvano, F., Bucolo, C., ... Caraci, F. (2014). Role of omega-3 fatty acids in the treatment of depressive disorders: a comprehensive meta-analysis of randomized clinical trials. *PloS One*, 9(5), e96905. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0096905>
- Gruber, S. A., Dahlgren, M. K., Sagar, K. A., Gönenç, A., & Lukas, S. E. (2014). Worth the wait: Effects of age of onset of marijuana use on white matter and impulsivity. *Psychopharmacology*, 231(8), 1455–1465. <http://doi.org/10.1007/s00213-013-3326-z>
- Gullo, M. J., Loxton, N. J., & Dawe, S. (2014). Impulsivity: Four ways five factors are not basic to addiction. *Addictive Behaviors*, 39(11), 1547–1556. <http://doi.org/10.1016/j.addbeh.2014.01.002>
- Gullo, M. J., & Potenza, M. N. (2014). Impulsivity: Mechanisms, moderators and implications for addictive behaviors. *Addictive Behaviors*, 39(11), 1543–1546. <http://doi.org/10.1016/j.addbeh.2014.06.005>
- Gutiérrez-Zotes, J. A., Bayón, C., Montserrat, C., Valero, J., Labad, A., Cloninger, C. R., & Fernández-Aranda, F. (2004). Temperament and Character Inventory Revised (TCI-R). Standardization and normative data in a general population sample. *Actas Españolas de Psiquiatría*, 32(1), 8–15. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14963776>
- Gyollai, A., Griffiths, M. D., Barta, C., Vereczkei, A., Urbán, R., Kun, B., ... Demetrovics, Z. (2014). The genetics of problem and pathological gambling: a systematic review. *Current Pharmaceutical Design*, 20(25), 3993–9. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24001288>
- Hallahan, B., & Garland, M. R. (2004). Essential fatty acids and their role in the treatment of impulsivity disorders. *Prostaglandins, Leukotrienes, and Essential Fatty Acids*, 71(4), 211–6. <http://doi.org/10.1016/j.plefa.2004.03.006>
- Hamazaki, K., Syafruddin, D., Tunru, I. S., Azwir, M. F., Asih, P. B. S., Sawazaki, S., & Hamazaki, T. (2008). The effects of docosahexaenoic acid-rich fish oil on behavior, school attendance rate and malaria infection in school children--a double-blind, randomized, placebo-controlled trial in Lampung, Indonesia. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, 17(2), 258–63. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18586645>
- Hamazaki, T., & Hamazaki, K. (2008). Fish oils and aggression or hostility. *Progress in Lipid Research*, 47(4), 221–32. <http://doi.org/10.1016/j.plipres.2008.02.001>
- Hamazaki, T., Sawazaki, S., Itomura, M., Asaoka, E., Nagao, Y., Nishimura, N., ... Kobayashi, M. (1996). The effect of docosahexaenoic acid on aggression in young adults. A placebo-controlled double-blind study. *The Journal of Clinical Investigation*, 97(4), 1129–33. <http://doi.org/10.1172/JCI118507>

- Hamazaki, T., Thienprasert, A., Kheovichai, K., Samuhaseneetoo, S., Nagasawa, T., & Watanabe, S. (2002). The effect of docosahexaenoic acid on aggression in elderly Thai subjects--a placebo-controlled double-blind study. *Nutritional Neuroscience*, 5(1), 37–41. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11929196>
- Haroon, E., Raison, C. L., & Miller, A. H. (2012). Psychoneuroimmunology meets neuropsychopharmacology: translational implications of the impact of inflammation on behavior. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 37(1), 137–62. <http://doi.org/10.1038/npp.2011.205>
- Harris, W. S., Thomas, R. M. (2010). Biological variability of blood omega-3 biomarkers. *Clinical Biochemistry*, 43, 338–340. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2009.08.016>
- Harris, W. S., Varvel, S. A., Pottala, J. V., Warnick, G. R., McConnell, J. P. (2013). Comparative effects of an acute dose of fish oil on omega-3 fatty acid levels in red blood cells versus plasma: Implications for clinical utility. *Journal of Clinical Lipidology*, 7(5), 433–440. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacl.2013.05.001>
- Harris, W. S., von Schacky, C., Park, Y. (2013). Standardizing methods for assessing omega-3 fatty acid biostatus. In: McNamara, R. K., editor. *The Omega-3 Fatty Acid Deficiency Syndrome: Opportunities for Disease Prevention*. Hauppauge, NY: Nova Science Publishers, Inc: 2013. p. 385–398.
- Hawkey, E., & Nigg, J. T. (2014). Omega-3 fatty acid and ADHD: blood level analysis and meta-analytic extension of supplementation trials. *Clinical Psychology Review*, 34(6), 496–505. <http://doi.org/10.1016/j.cpr.2014.05.005>
- Hayes, D. J., Jupp, B., Sawiak, S. J., Merlo, E., Caprioli, D., & Dalley, J. W. (2014). Brain γ -aminobutyric acid: a neglected role in impulsivity. *The European Journal of Neuroscience*, 39(11), 1921–32. <http://doi.org/10.1111/ejn.12485>
- Heinrichs, S. C. (2010). Dietary omega-3 fatty acid supplementation for optimizing neuronal structure and function. *Molecular Nutrition & Food Research*, 54(4), 447–56. <http://doi.org/10.1002/mnfr.200900201>
- Hernandez, L., & Hoebel, B. G. (1988). Food reward and cocaine increase extracellular dopamine in the nucleus accumbens as measured by microdialysis. *Life Sciences*, 42(18), 1705–12. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3362036>
- Hibbeln, J. R., Linnoila, M., Umhau, J. C., Rawlings, R., George, D. T., & Salem, N. (1998). Essential fatty acids predict metabolites of serotonin and dopamine in cerebrospinal fluid among healthy control subjects, and early- and late-onset alcoholics. *Biological Psychiatry*, 44(4), 235–242. [http://doi.org/10.1016/S0006-3223\(98\)00141-3](http://doi.org/10.1016/S0006-3223(98)00141-3)
- Hibbeln, J. R., Nieminen, L. R. G., & Lands, W. E. M. (2004). Increasing homicide rates and linoleic acid consumption among five Western countries, 1961-2000. *Lipids*, 39(12), 1207–13. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15736917>
- Hjartaker, A., Lund, E., & Bjerve, K. S. (1997). Serum phospholipid fatty acid

- composition and habitual intake of marine foods registered by a semi-quantitative food frequency questionnaire. *European Journal of Clinical Nutrition*, 51(11), 736–742. <http://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1600475>
- Hodgins, D. C., & Holub, A. (2015). Components of Impulsivity in Gambling Disorder. *International Journal of Mental Health and Addiction*, 13(6), 699–711. <http://doi.org/10.1007/s11469-015-9572-z>
- Hodgins, D. C., Stea, J. N., & Grant, J. E. (2011). Gambling disorders. *Lancet (London, England)*, 378(9806), 1874–84. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)62185-X](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)62185-X)
- Hollander, E., & Evers, M. (2001). New developments in impulsivity. *Lancet (London, England)*, 358(9286), 949–50. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)06114-1](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)06114-1)
- Hollander, E., & Rosen, J. (2000). Impulsivity. *Journal of Psychopharmacology*, 14(2), 39–44.
- Hollander, E., & Wong, C. M. (1995). Obsessive-compulsive spectrum disorders. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 56 Suppl 4, 3–6; discussion 53–5. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7713863>
- Hommer, D. W., Bjork, J. M., & Gilman, J. M. (2011). Imaging brain response to reward in addictive disorders. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1216, 50–61. <http://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2010.05898.x>
- Horrobin, D. F. (1987). Essential fatty acids, prostaglandins, and alcoholism: an overview. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 11(1), 2–9. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3032012>
- Horrobin, D. F., Jenkins, K., Bennett, C. N., & Christie, W. W. (2002). Eicosapentaenoic acid and arachidonic acid: collaboration and not antagonism is the key to biological understanding. *Prostaglandins, Leukotrienes, and Essential Fatty Acids*, 66, 83–90. <http://doi.org/10.1054/plf.2001.0338>
- Horrobin, D. F., & Manku, M. S. (1980). Possible role of prostaglandin E1 in the affective disorders and in alcoholism. *British Medical Journal*, 280(6228), 1363–6. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1601822&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Hosking, J. G., Lam, F. C. W., & Winstanley, C. A. (2014). Nicotine increases impulsivity and decreases willingness to exert cognitive effort despite improving attention in “slacker” rats: insights into cholinergic regulation of cost/benefit decision making. *PloS One*, 9(10), e111580. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0111580>
- Housden, C. R., O’Sullivan, S. S., Joyce, E. M., Lees, A. J., & Roiser, J. P. (2010). Intact reward learning but elevated delay discounting in Parkinson’s disease patients with impulsive-compulsive spectrum behaviors. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 35(11), 2155–64. <http://doi.org/10.1038/npp.2010.84>
- Huan, M., Hamazaki, K., Sun, Y., Itomura, M., Liu, H., Kang, W., ... Hamazaki, T.

- (2004). Suicide attempt and n-3 fatty acid levels in red blood cells: a case control study in China. *Biological Psychiatry*, 56(7), 490–6. <http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.06.028>
- Hur, J-W., & Kim, Y-K. (2009). Comparison of Clinical Features and Personality Dimensions between Patients with Major Depressive Disorder and Normal Control. *Psychiatry Investigation*, 6(3), 150–5. <http://doi.org/10.4306/pi.2009.6.3.150>
- Hur, Y. M., & Bouchard, T. J. (1997). The genetic correlation between impulsivity and sensation seeking traits. *Behavior Genetics*, 27(5), 455–63. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9336082>
- Hwang, J. Y., Shin, Y-C., Lim, S-W., Park, H. Y., Shin, N. Y., Jang, J. H., ... Kwon, J. S. (2012). Multidimensional comparison of personality characteristics of the Big Five model, impulsiveness, and affect in pathological gambling and obsessive-compulsive disorder. *Journal of Gambling Studies / Co-Sponsored by the National Council on Problem Gambling and Institute for the Study of Gambling and Commercial Gaming*, 28(3), 351–62. <http://doi.org/10.1007/s10899-011-9269-6>
- Ibáñez, A., Blanco, C., Donahue, E., Lesieur, H. R., Pérez de Castro, I., Fernández-Piqueras, J., & Sáiz-Ruiz, J. (2001). Psychiatric comorbidity in pathological gamblers seeking treatment. *The American Journal of Psychiatry*, 158(10), 1733–5. <http://doi.org/10.1176/ajp.158.10.1733>
- Ibáñez, A., Blanco, C., Moreryra, P., & Sáiz-Ruiz, J. (2003). Gender differences in pathological gambling. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 64(3), 295–301. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12716271>
- Ibáñez, A., Perez de Castro, I., Fernandez-Piqueras, J., Blanco, C., Saiz-Ruiz, J., Ibáñez, A., ... Saiz Ruiz, J. (2000). Pathological gambling and DNA polymorphic markers at MAO-A and MAO-B genes. *Molecular Psychiatry*, 5(1), 105–109. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10673777>
- Ibáñez, A., & Saiz Ruiz, J. (2000). *La ludopatía: una nueva enfermedad*. (Masson, Ed.). Barcelona.
- Innis, S. M. (2007). Dietary (n-3) fatty acids and brain development. *The Journal of Nutrition*, 137(4), 855–9. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17374644>
- Iribarren, C., Markovitz, J. H., Jacobs, D. R., Schreiner, P. J., Daviglius, M., & Hibbeln, J. R. (2004). Dietary intake of n-3, n-6 fatty acids and fish: relationship with hostility in young adults - The CARDIA study. *European Journal of Clinical Nutrition*, 58(1), 24–31. <http://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1601739>
- Isung, J., Aeinehband, S., Mobarrez, F., Nordström, P., Runeson, B., Asberg, M., ... Jokinen, J. (2014). High interleukin-6 and impulsivity: determining the role of endophenotypes in attempted suicide. *Translational Psychiatry*, 4, e470. <http://doi.org/10.1038/tp.2014.113>
- Itomura, M., Hamazaki, K., Sawazaki, S., Kobayashi, M., Terasawa, K., Watanabe, S., & Hamazaki, T. (2005). The effect of fish oil on physical aggression in

- schoolchildren ? A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 16(3), 163–171. <http://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2004.10.009>
- Izquierdo, A., & Jentsch, J. D. (2012). Reversal learning as a measure of impulsive and compulsive behavior in addictions. *Psychopharmacology*, 219(2), 607–20. <http://doi.org/10.1007/s00213-011-2579-7>
- Janiri, L., Martinotti, G., Dario, T., Schifano, F., & Brià, P. (2007). The Gamblers' Temperament and Character Inventory (TCI) personality profile. *Substance Use & Misuse*, 42(6), 975–984. <http://doi.org/10.1080/10826080701202445>
- Janssen, C. I. F., & Kiliaan, A. J. (2014). Long-chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFA) from genesis to senescence: the influence of LCPUFA on neural development, aging, and neurodegeneration. *Progress in Lipid Research*, 53, 1–17. <http://doi.org/10.1016/j.plipres.2013.10.002>
- Jaspers, K. (1993). *Psicopatología General*. (Fondo de Cultura Económica, Ed.). Mexico.
- Jentsch, J. D., Ashenhurst, J. R., Cervantes, M. C., Groman, S. M., James, A. S., & Pennington, Z. T. (2014). Dissecting impulsivity and its relationships to drug addictions. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1327, 1–26. <http://doi.org/10.1111/nyas.12388>
- Jentsch, J. D., & Taylor, J. R. (1999). Impulsivity resulting from frontostriatal dysfunction in drug abuse: implications for the control of behavior by reward-related stimuli. *Psychopharmacology*, 146(4), 373–90. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10550488>
- Jessup, R. K., & O'Doherty, J. P. (2011). Human dorsal striatal activity during choice discriminates reinforcement learning behavior from the gambler's fallacy. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 31(17), 6296–304. <http://doi.org/10.1523/jneurosci.6421-10.2011>
- Jiménez-Murcia, S., Alvarez-Moya, E. M., Stinchfield, R., Fernández-Aranda, F., Granero, R., Aymamí, N., ... Menchón, J. M. (2010). Age of onset in pathological gambling: clinical, therapeutic and personality correlates. *Journal of Gambling Studies / Co-Sponsored by the National Council on Problem Gambling and Institute for the Study of Gambling and Commercial Gaming*, 26(2), 235–48. <http://doi.org/10.1007/s10899-009-9175-3>
- Jimenez-Murcia, S., Aymamí, N., Gómez-Peña, M., Santamaría, J. J., Alvarez-Moya, E., Fernández-Aranda, F., ... Menchón, J. M. (2012). Does exposure and response prevention improve the results of group cognitive-behavioural therapy for male slot machine pathological gamblers? *The British Journal of Clinical Psychology / the British Psychological Society*, 51(1), 54–71. <http://doi.org/10.1111/j.2044-8260.2011.02012.x>
- Jiménez-Murcia, S., Stinchfield, R., Alvarez-Moya, E., Jaurrieta, N., Bueno, B., Granero, R., ... Vallejo, J. (2009). Reliability, validity, and classification accuracy of a Spanish translation of a measure of DSM-IV diagnostic criteria for pathological

- gambling. *Journal of Gambling Studies / Co-Sponsored by the National Council on Problem Gambling and Institute for the Study of Gambling and Commercial Gaming*, 25(1), 93–104. <http://doi.org/10.1007/s10899-008-9104-x>
- Joffe, R. T., Bagby, R. M., Levitt, A. J., Regan, J. J., & Parker, J. D. A. (1993). The Tridimensional Personality Questionnaire in major depression.
- Joutsa, J., Johansson, J., Niemelä, S., Ollikainen, A., Hirvonen, M. M., Piepponen, P., ... Kaasinen, V. (2012). Mesolimbic dopamine release is linked to symptom severity in pathological gambling. *NeuroImage*, 60(4), 1992–9. <http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.02.006>
- Joutsa, J., Saunavaara, J., Parkkola, R., Niemelä, S., & Kaasinen, V. (2011). Extensive abnormality of brain white matter integrity in pathological gambling. *Psychiatry Research*, 194(3), 340–6. <http://doi.org/10.1016/j.psychresns.2011.08.001>
- Jupp, B., & Dalley, J. W. (2014). Convergent pharmacological mechanisms in impulsivity and addiction: insights from rodent models. *British Journal of Pharmacology*, 171(20), 4729–4766. <http://doi.org/10.1111/bph.12787>
- Kahneman, D., & Tversky, A. (1979). Prospect theory: ay analysis of decision under risk. *Econometrica*, 47, 263–291.
- Kahneman, D., & Tversky, A. (1982). The psychology of preferences. *Scientific American*, 136–142.
- Kalivas, P. W., Lalumiere, R. T., Knackstedt, L., & Shen, H. (2009). Glutamate transmission in addiction. *Neuropharmacology*, 56 Suppl 1, 169–73. <http://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2008.07.011>
- Kalivas, P. W., McFarland, K., Bowers, S., Szumlinski, K., Xi, Z.-X., & Baker, D. (2003). Glutamate transmission and addiction to cocaine. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1003, 169–75. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14684444>
- Kalivas, P. W., & Volkow, N. D. (2005). The neural basis of addiction: a pathology of motivation and choice. *The American Journal of Psychiatry*, 162(8), 1403–13. <http://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.8.1403>
- Kampman, K. M., Pettinati, H., Lynch, K. G., Dackis, C., Sparkman, T., Weigley, C., & O'Brien, C. P. (2004). A pilot trial of topiramate for the treatment of cocaine dependence. *Drug and Alcohol Dependence*, 75(3), 233–40. <http://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2004.03.008>
- Kassinove, J. I., & Schare, M. L. (2001). Effects of the “near miss” and the “big win” on persistence at slot machine gambling. *Psychology of Addictive Behaviors : Journal of the Society of Psychologists in Addictive Behaviors*, 15(2), 155–8. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11419232>
- Katan, M. B., Deslypere, J. P., van Birgelen, A. P., Penders, M., Zegwaard, M. (1997). Kinetics of the incorporation of dietary fatty acids into serum cholesteryl esters, erythrocyte membranes, and adipose tissue: an 18-month controlled study. *Journal*

- of Lipid Research, 38(10), 2012–2022. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9374124>
- Keren, G. (1994). The rationality of gambling: Gamblers conceptions of probability, chance and luck. *Subjective Probability*, 485–499.
- Keren, G., & Lewis, C. (1995). The two fallacies of gamblers: Type 1 and Type II. *Organizational Behavior and Human Decision Processes*.
- Kertzman, S., Lowengrub, K., Aizer, A., Vainder, M., Kotler, M., & Dannon, P. N. (2008). Go-no-go performance in pathological gamblers. *Psychiatry Research*, 161(1), 1–10. <http://doi.org/10.1016/j.psychres.2007.06.026>
- Khan, A. A., Jacobson, K. C., Gardner, C. O., Prescott, C. A., & Kendler, K. S. (2005). Personality and comorbidity of common psychiatric disorders. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 186, 190–6. <http://doi.org/10.1192/bjp.186.3.190>
- Kiecolt-Glaser, J. K., Belury, M. A., Porter, K., Beversdorf, D. Q., Lemeshow, S., & Glaser, R. (2007). Depressive symptoms, omega-6:omega-3 fatty acids, and inflammation in older adults. *Psychosomatic Medicine*, 69(3), 217–24. <http://doi.org/10.1097/PSY.0b013e3180313a45>
- Kim, S. W., & Grant, J. E. (2001). An open naltrexone treatment study in pathological gambling disorder. *International Clinical Psychopharmacology*, 16(5), 285–9. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11552772>
- Kinsella, J. E., Broughton, K. S., & Whelan, J. W. (1990). Dietary unsaturated fatty acids: interactions and possible needs in relation to eicosanoid synthesis. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 1(3), 123–141. [http://doi.org/10.1016/0955-2863\(90\)90011-9](http://doi.org/10.1016/0955-2863(90)90011-9)
- Kitajka, K., Puskas, L. G., Zvara, A., Hackler, L., Barcelo-Coblijn, G., Yeo, Y. K., & Farkas, T. (2002). The role of n-3 polyunsaturated fatty acids in brain: Modulation of rat brain gene expression by dietary n-3 fatty acids. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 99(5), 2619–2624. <http://doi.org/10.1073/pnas.042698699>
- Klimkiewicz, A., Jakubczyk, A., Wnorowska, A., Klimkiewicz, J., Bohnert, A., Ilgen, M. A., ... Wojnar, M. (2014). Violent behavior and driving under the influence of alcohol: Prevalence and association with impulsivity among individuals in treatment for alcohol dependence in Poland. *European Addiction Research*, 20(3), 151–158. <http://doi.org/10.1159/000356192>
- Knutson, B., Adams, C. M., Fong, G. W., & Hommer, D. (2001). Anticipation of increasing monetary reward selectively recruits nucleus accumbens. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 21(16), RC159. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11459880>
- Kodas, E., Galineau, L., Bodard, S., Vancassel, S., Guilloteau, D., Besnard, J.-C., & Chalon, S. (2004). Serotonergic neurotransmission is affected by n-3 polyunsaturated fatty acids in the rat. *Journal of Neurochemistry*, 89(3), 695–702. <http://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2004.02401.x>

- Koob, G. F., & Volkow, N. D. (2010). Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 35(1), 217–38. <http://doi.org/10.1038/npp.2009.110>
- Kool, W., Getz, S. J., & Botvinick, M. M. (2013). Neural representation of reward probability: evidence from the illusion of control. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 25(6), 852–61. http://doi.org/10.1162/jocn_a_00369
- Kraepelin, E. (1990). *Psychiatry: A textbook for students and physicians. Vol. II.* (S. H. Publications, Ed.) (6^a edición). Canton.
- Kräplin, A., Bühringer, G., Oosterlaan, J., van den Brink, W., Goschke, T., & Goudriaan, A. E. (2014). Dimensions and disorder specificity of impulsivity in pathological gambling. *Addictive Behaviors*, 39(11), 1646–51. <http://doi.org/10.1016/j.addbeh.2014.05.021>
- Kräplin, A., Dshemuchadse, M., Behrendt, S., Scherbaum, S., Goschke, T., & Bühringer, G. (2014). Dysfunctional decision-making in pathological gambling: pattern specificity and the role of impulsivity. *Psychiatry Research*, 215(3), 675–82. <http://doi.org/10.1016/j.psychres.2013.12.041>
- Krmpotich, T., Mikulich-Gilbertson, S., Sakai, J., Thompson, L., Banich, M. T., & Tanabe, J. (2015). Impaired Decision-Making, Higher Impulsivity, and Drug Severity in Substance Dependence and Pathological Gambling. *Journal of Addiction Medicine*, 9(4), 273–80. <http://doi.org/10.1097/ADM.0000000000000129>
- Kuratko, C., & Salem, N. (2009). Biomarkers of DHA status. *Prostaglandin, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 81, 111–118. <http://doi.org/10.1016/j.plefa.2009.05.007>
- Ladd, G. T., & Petry, N. M. (2002). Gender differences among pathological gamblers seeking treatment. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 10(3), 302–9. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12233991>
- Ladouceur, R., Mayrand, M., & Tourigny, Y. (1987). Risk-taking behavior in gamblers and non-gamblers during prolonged exposure. *Journal of Gambling Behavior*, 3(2), 115–122. <http://doi.org/10.1007/BF01043450>
- Lane, S. D., Cherek, D. R., Pietras, C. J., & Tcheremissine, O. V. (2003). Measurement of delay discounting using trial-by-trial consequences. *Behavioural Processes*, 64(3), 287–303. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14580699>
- Langewisch, M. W. J., & Frisch, G. R. (1998). Gambling Behavior and Pathology in Relation to Impulsivity, Sensation Seeking, and Risky Behavior in Male College Students. *Journal of Gambling Studies*, 14(3), 245–262. <http://doi.org/10.1023/A:1022005625498>
- Lawrence, A. J., Luty, J., Bogdan, N. A., Sahakian, B. J., & Clark, L. (2009a). Impulsivity and response inhibition in alcohol dependence and problem gambling. *Psychopharmacology*, 207(1), 163–72. <http://doi.org/10.1007/s00213-009-1645-x>
- Lawrence, A. J., Luty, J., Bogdan, N. A., Sahakian, B. J., & Clark, L. (2009b). Problem gamblers share deficits in impulsive decision-making with alcohol-dependent

- individuals. *Addiction (Abingdon, England)*, 104(6), 1006–15. <http://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2009.02533.x>
- Le Bon, O., Basiaux, P., Streel, E., Tecco, J., Hanak, C., Hansenne, M., ... Dupont, S. (2004). Personality profile and drug of choice; a multivariate analysis using Cloninger's TCI on heroin addicts, alcoholics, and a random population group. *Drug Alcohol Depend*, 73(2), 175–182.
- Leaf, A. (2001). The electrophysiologic basis for the antiarrhythmic and anticonvulsant effects of n-3 polyunsaturated fatty acids: heart and brain. *Lipids*, 36 Suppl, S107–10. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11837982>
- Leblond, J., Ladouceur, R., & Blaszczynski, A. (2003). Which pathological gamblers will complete treatment? *The British Journal of Clinical Psychology / the British Psychological Society*, 42(Pt 2), 205–9. <http://doi.org/10.1348/014466503321903607>
- Ledgerwood, D. M., Alessi, S. M., Phoenix, N., & Petry, N. M. (2009). Behavioral assessment of impulsivity in pathological gamblers with and without substance use disorder histories versus healthy controls. *Drug and Alcohol Dependence*, 105(1-2), 89–96. <http://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2009.06.011>
- Ledgerwood, D. M., Orr, E. S., Kaploun, K. A., Milosevic, A., Frisch, G. R., Rupcich, N., & Lundahl, L. H. (2012). Executive function in pathological gamblers and healthy controls. *Journal of Gambling Studies / Co-Sponsored by the National Council on Problem Gambling and Institute for the Study of Gambling and Commercial Gaming*, 28(1), 89–103. <http://doi.org/10.1007/s10899-010-9237-6>
- Ledgerwood, D. M., & Petry, N. M. (2010). Subtyping pathological gamblers based on impulsivity, depression, and anxiety. *Psychology of Addictive Behaviors : Journal of the Society of Psychologists in Addictive Behaviors*, 24(4), 680–688. <http://doi.org/10.1037/a0019906>
- Leeman, R. F., & Potenza, M. N. (2011). Similarities and differences between pathological gambling and substance use disorders: a focus on impulsivity and compulsivity. *Psychopharmacology*, 219(2), 469–490. <http://doi.org/10.1007/s00213-011-2550-7>
- Lejoyeux, M., Feuché, N., Loi, S., Solomon, J., & Adès, J. (1998). Impulse-control disorders in alcoholics are related to sensation seeking and not to impulsivity. *Psychiatry Research*, 81(2), 149–55. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9858032>
- Lejoyeux, M., & Weinstein, A. (2010). Compulsive buying. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 36(5), 248–53. <http://doi.org/10.3109/00952990.2010.493590>
- Lejuez, C. W., Bornovalova, M. A., Daughters, S. B., & Curtin, J. J. (2005). Differences in impulsivity and sexual risk behavior among inner-city crack/cocaine users and heroin users. *Drug and Alcohol Dependence*, 77(2), 169–75. <http://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2004.08.013>

- Leopard, D. (1978). Risk preference in consecutive gambling. *Journal of Experimental Psychology*, 4, 521–528.
- Leotti, L. A., & Delgado, M. R. (2014). The value of exercising control over monetary gains and losses. *Psychological Science*, 25(2), 596–604. <http://doi.org/10.1177/0956797613514589>
- Lepage, G., & Roy, C. (1986). Direct transesterification of all classes of lipids in a one-step reaction. *Journal of Lipid Research*, 27(1), 114–120. <http://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>
- Leppink, E. W., Redden, S. A., & Grant, J. E. (2016). Impulsivity and gambling: A complex clinical association across three measures. *The American Journal on Addictions*. <http://doi.org/10.1111/ajad.12341>
- Lesieur, H. (1979). The compulsive gamblers spiral of options and involvement.
- Lesieur, H., & Blume, S. (1987). The South Oaks Gambling Screen (SOGS): a new instrument for the identification of pathological gamblers. *The American Journal of Psychiatry*, 144(9), 1184–8. <http://doi.org/10.1176/ajp.144.9.1184>
- Lesieur, H., & Blume, S. (1993). Revising the South Oaks Gambling Screen in different settings. *Journal of Gambling Studies*, 9(3), 213–223. <http://doi.org/10.1007/BF01015919>
- Leue, A., & Beauducel, A. (2008). A meta-analysis of reinforcement sensitivity theory: on performance parameters in reinforcement tasks. *Personality and Social Psychology Review: An Official Journal of the Society for Personality and Social Psychology, Inc*, 12(4), 353–69. <http://doi.org/10.1177/1088868308316891>
- Levant, B., Radel, J. D., & Carlson, S. E. (2004). Decreased brain docosahexaenoic acid during development alters dopamine-related behaviors in adult rats that are differentially affected by dietary remediation. *Behavioural Brain Research*, 152, 49–57. <http://doi.org/10.1016/j.bbr.2003.09.029>
- Leyton, M., & Vezina, P. (2012). On cue: striatal ups and downs in addictions. *Biological Psychiatry*, 72(10), e21–2. <http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.04.036>
- Leyton, M., & Vezina, P. (2013). Striatal ups and downs: their roles in vulnerability to addictions in humans. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 37(9 Pt A), 1999–2014. <http://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.01.018>
- Li, D., & Hu, X. (2009). Fish and its multiple human health effects in times of threat to sustainability and affordability: are there alternatives? *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, 18(4), 553–63. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19965348>
- Ligneul, R., Sescousse, G., Barbalat, G., Domenech, P., & Dreher, J-C. (2012). Shifted risk preferences in pathological gambling. *Psychological Medicine*, 43(05), 1059–1068. <http://doi.org/10.1017/S0033291712001900>
- Limbrick-Oldfield, E. H., van Holst, R. J., & Clark, L. (2013). Fronto-striatal

- dysregulation in drug addiction and pathological gambling: Consistent inconsistencies? *NeuroImage. Clinical*, 2, 385–93. <http://doi.org/10.1016/j.nicl.2013.02.005>
- Lin, P.-Y., Huang, S.-Y., & Su, K.-P. (2010). A meta-analytic review of polyunsaturated fatty acid compositions in patients with depression. *Biological Psychiatry*, 68(2), 140–7. <http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.03.018>
- Lind, P. A., Zhu, G., Montgomery, G. W., Madden, P. A. F., Heath, A. C., Martin, N. G., & Slutske, W. S. (2013). Genome-wide association study of a quantitative disordered gambling trait. *Addiction Biology*, 18(3), 511–22. <http://doi.org/10.1111/j.1369-1600.2012.00463.x>
- Lindström, M. B., Ryding, E., Bosson, P., Ahnide, J.-A., Rosén, I., & Träskman-Bendz, L. (2004). Impulsivity related to brain serotonin transporter binding capacity in suicide attempters. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 14(4), 295–300. <http://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2003.11.001>
- Linnet, J., Møller, A., Peterson, E., Gjedde, A., & Doudet, D. (2011). Dopamine release in ventral striatum during Iowa Gambling Task performance is associated with increased excitement levels in pathological gambling. *Addiction (Abingdon, England)*, 106(2), 383–90. <http://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2010.03126.x>
- Linnet, J., Peterson, E., Doudet, D. J., Gjedde, A., & Møller, A. (2010). Dopamine release in ventral striatum of pathological gamblers losing money. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 122(4), 326–33. <http://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2010.01591.x>
- Linnoila, M., Virkkunen, M., Scheinin, M., Nuutila, A., Rimon, R., & Goodwin, F. K. (1983). Low cerebrospinal fluid 5-hydroxyindoleacetic acid concentration differentiates impulsive from nonimpulsive violent behavior. *Life Sciences*, 33(26), 2609–14. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6198573>
- Lister, J., Ledgerwood, D., Lundahl, L. H., & Greenwald, M. (2015). Causal Pathways Between Impulsiveness, Cocaine Use Consequences, and Depression. *Addictive Behaviors*, 41, 1–6. <http://doi.org/10.1126/scisignal.2001449.Engineering>
- Liu, J. C., Ang, R. P., & Fung, D. S. (2013). Something fishy: The issue of omega-3 blinding in psychiatric clinical trials. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 47(3), 201–205. <http://doi.org/10.1177/0004867412451343>
- Liu, X., Hairston, J., Schrier, M., & Fan, J. (2011). Common and distinct networks underlying reward valence and processing stages: a meta-analysis of functional neuroimaging studies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 35(5), 1219–36. <http://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.12.012>
- Lobo, D. S. S., & Kennedy, J. L. (2009). Genetic aspects of pathological gambling: a complex disorder with shared genetic vulnerabilities. *Addiction (Abingdon, England)*, 104(9), 1454–65. <http://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2009.02671.x>
- Lobo, D. S. S., Quilty, L. C., Martins, S. S., Tavares, H., Vallada, H., Kennedy, J. L., & Bagby, R. M. (2014). Pathological gambling subtypes: A comparison of treatment-

- seeking and non-treatment-seeking samples from Brazil and Canada. *Addictive Behaviors*, 39(7), 1172–5. <http://doi.org/10.1016/j.addbeh.2014.03.006>
- Lobo, D. S. S., Souza, R. P., Tong, R. P., Casey, D. M., Hodgins, D. C., Smith, G. J., ... Kennedy, J. L. (2010). Association of functional variants in the dopamine D2-like receptors with risk for gambling behaviour in healthy Caucasian subjects. *Biological Psychology*, 85(1), 33–7. <http://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2010.04.008>
- Loftus, R., & Loftus, E. (1983). *Mind at play*. (B. Books, Ed.). New York.
- Long, S-J., & Benton, D. (2013). A double-blind trial of the effect of docosahexaenoic acid and vitamin and mineral supplementation on aggression, impulsivity, and stress. *Human Psychopharmacology*, 28(3), 238–47. <http://doi.org/10.1002/hup.2313>
- López-Gómez. (2004). *Impulsividad en otras patologías psiquiátricas*. (Ars Médica, Ed.). Barcelona.
- López-Ibor, J. J., Lana, F., & Saiz Ruiz, J. (1990). Conductas autolíticas impulsivas y serotonina. *Actas Españolas de Psiquiatría*, 18(5), 316–325.
- Lorains, F. K., Stout, J. C., Bradshaw, J. L., Dowling, N. A., & Enticott, P. G. (2014). Self-reported impulsivity and inhibitory control in problem gamblers. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 36(2), 144–57. <http://doi.org/10.1080/13803395.2013.873773>
- Love, T. M., Stohler, C. S., & Zubieta, J-K. (2009). Positron emission tomography measures of endogenous opioid neurotransmission and impulsiveness traits in humans. *Archives of General Psychiatry*, 66(10), 1124–34. <http://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2009.134>
- Lovinger, D. M., & Mathur, B. N. (2012). Endocannabinoids in striatal plasticity. *Parkinsonism & Related Disorders*, 18 Suppl 1, S132–4. [http://doi.org/10.1016/S1353-8020\(11\)70041-4](http://doi.org/10.1016/S1353-8020(11)70041-4)
- Luijten, M., Machielsen, M. W. J., Veltman, D. J., Hester, R., de Haan, L., & Franken, I. H. A. (2014). Systematic review of ERP and fMRI studies investigating inhibitory control and error processing in people with substance dependence and behavioural addictions. *Journal of Psychiatry & Neuroscience: JPN*, 39(3), 149–69. <http://doi.org/10.1503/jpn.130052>
- MacKillop, J., Anderson, E. J., Castelda, B. A., Mattson, R. E., & Donovan, P. J. (2006). Divergent validity of measures of cognitive distortions, impulsivity, and time perspective in pathological gambling. *Journal of Gambling Studies / Co-Sponsored by the National Council on Problem Gambling and Institute for the Study of Gambling and Commercial Gaming*, 22(3), 339–54. <http://doi.org/10.1007/s10899-006-9021-9>
- Madden, G. J., Petry, N. M., & Johnson, P. S. (2009). Pathological gamblers discount probabilistic rewards less steeply than matched controls. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 17(5), 283–90. <http://doi.org/10.1037/a0016806>
- Mann, J. J., Brent, D. A., & Arango, V. (2001). The neurobiology and genetics of suicide

- and attempted suicide: a focus on the serotonergic system. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 24(5), 467–77. [http://doi.org/10.1016/S0893-133X\(00\)00228-1](http://doi.org/10.1016/S0893-133X(00)00228-1)
- Mar, A. C., Walker, A. L. J., Theobald, D. E., Eagle, D. M., & Robbins, T. W. (2011). Dissociable effects of lesions to orbitofrontal cortex subregions on impulsive choice in the rat. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 31(17), 6398–404. <http://doi.org/10.1523/jneurosci.6620-10.2011>
- Marazziti, D., Picchetti, M., Baroni, S., Consoli, G., Ceresoli, D., Massimetti, G., & Catena Dell’Osso, M. (2014). Pathological gambling and impulsivity: an Italian study. *Rivista Di Psichiatria*, 49(2), 95–9. <http://doi.org/10.1708/1461.16149>
- Marmurek, H. H. C., Switzer, J., & D’Alvise, J. (2015). Impulsivity, gambling cognitions, and the gambler’s fallacy in university students. *Journal of Gambling Studies / Co-Sponsored by the National Council on Problem Gambling and Institute for the Study of Gambling and Commercial Gaming*, 31(1), 197–210. <http://doi.org/10.1007/s10899-013-9421-6>
- Martinez, D., Broft, A., Foltin, R. W., Slifstein, M., Hwang, D-R., Huang, Y., ... Frankel, W. G. (2004). Cocaine dependence and d2 receptor availability in the functional subdivisions of the striatum: relationship with cocaine-seeking behavior. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 29(6), 1190–202. <http://doi.org/10.1038/sj.npp.1300420>
- Martinez, D., Narendran, R., Foltin, R. W., Slifstein, M., Hwang, D-R., Broft, A., ... Laruelle, M. (2007). Amphetamine-induced dopamine release: markedly blunted in cocaine dependence and predictive of the choice to self-administer cocaine. *The American Journal of Psychiatry*, 164(4), 622–9. <http://doi.org/10.1176/ajp.2007.164.4.622>
- Martinez, F., Bonnefon, J-F., & Hoskens, J. (2009). Active involvement, not illusory control, increases risk taking in a gambling game. *Quarterly Journal of Experimental Psychology* (2006), 62(6), 1063–71. <http://doi.org/10.1080/17470210802602524>
- Martins, S. S., Tavares, H., da Silva Lobo, D. S., Galetti, A. M., & Gentil, V. (2004). Pathological gambling, gender, and risk-taking behaviors. *Addictive Behaviors*, 29(6), 1231–5. <http://doi.org/10.1016/j.addbeh.2004.03.023>
- Masse, L. C., & Tremblay, R. E. (1997). Behavior of boys in kindergarten and the onset of substance use during adolescence. *Archives of General Psychiatry*, 54(1), 62–8. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9006402>
- Mateos Agut, M., Ruiz Molina, J. M., & de la Gándara, J. (2001). Temperamento, carácter, impulsividad: una aproximación al modelo psicobiológico de Personalidad de Cloninger. *Intersalud*. Retrieved from <http://www.psiquiatria.com/bibliopsiquis/handle/10401/1573>

- Mathews, C. K., Van Holde, K. E., Ahern, K. G. (2002). *Bioquímica*. 3^o edición. Perason Educación.
- Mathias, R. A., Fu, W., Akey, J. M., Ainsworth, H. C., Torgerson, D. G., Ruczinski, I., ... Chilton, F. H. (2012). Adaptive evolution of the FADS gene cluster within Africa. *PloS One*, 7(9), e44926. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0044926>
- McClure, S. M., Ericson, K. M., Laibson, D. I., Loewenstein, G., & Cohen, J. D. (2007). Time discounting for primary rewards. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 27(21), 5796–804. <http://doi.org/10.1523/jneurosci.4246-06.2007>
- McDonald, J., Schleifer, L., Richards, J. B., & de Wit, H. (2003). Effects of THC on behavioral measures of impulsivity in humans. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 28(7), 1356–65. <http://doi.org/10.1038/sj.npp.1300176>
- McElroy, S. L., Keck, P. E., Pope, H. G., Smith, J. M., & Strakowski, S. M. (1994). Compulsive buying: areport of 20 cases. *Journal of Clinical Psychiatry*, 55(6), 242–248.
- McElroy, S. L., Nelson, E. B., Welge, J. A., Kaehler, L., & Keck, P. E. (2008). Olanzapine in the treatment of pathological gambling: a negative randomized placebo-controlled trial. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 69(3), 433–40. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18251624>
- McEvoy, J., Baillie, R. A., Zhu, H., Buckley, P., Keshavan, M. S., Nasrallah, H. A., ... Kaddurah-Daouk, R. (2013). Lipidomics reveals early metabolic changes in subjects with schizophrenia: effects of atypical antipsychotics. *PloS One*, 8(7), e68717. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0068717>
- McNamara, R. K., Vannest, J. J., & Valentine, C. J. (2015). Role of perinatal long-chain omega-3 fatty acids in cortical circuit maturation: Mechanisms and implications for psychopathology. *World Journal of Psychiatry*, 5(1), 15–34. <http://doi.org/10.5498/wjp.v5.i1.15>
- Meda, S. A., Stevens, M. C., Potenza, M. N., Pittman, B., Gueorguieva, R., Andrews, M. M., ... Pearlson, G. D. (2009). Investigating the behavioral and self-report constructs of impulsivity domains using principal component analysis. *Behavioural Pharmacology*, 20(5-6), 390–9. <http://doi.org/10.1097/FBP.0b013e32833113a3>
- Meehan, E., Beaugé, F., Choquart, D., & Leonard, B. E. (1995). Influence of an n-6 polyunsaturated fatty acid-enriched diet on the development of tolerance during chronic ethanol administration in rats. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 19(6), 1441–6. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8749808>
- Mendez, I. A., Gilbert, R. J., Bizon, J. L., & Setlow, B. (2012). Effects of acute administration of nicotinic and muscarinic cholinergic agonists and antagonists on performance in different cost-benefit decision making tasks in rats. *Psychopharmacology*, 224(4), 489–99. <http://doi.org/10.1007/s00213-012-2777-y>

- Metrik, J., Kahler, C. W., Reynolds, B., McGeary, J. E., Monti, P. M., Haney, M., ... Rohsenow, D. J. (2012). Balanced placebo design with marijuana: pharmacological and expectancy effects on impulsivity and risk taking. *Psychopharmacology*, *223*(4), 489–99. <http://doi.org/10.1007/s00213-012-2740-y>
- Metzger, M. A. (1985). Biases in betting: an application of laboratory findings. *Psychological Reports*, *56*, 883–888.
- Meyer, G., Hauffa, B. P., Schedlowski, M., Pawlak, C., Stadler, M. A., & Exton, M. S. (2000). Casino gambling increases heart rate and salivary cortisol in regular gamblers. *Biological Psychiatry*, *48*(9), 948–53. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11074233>
- Meyer, G., Schwertfeger, J., Exton, M., Janssen, O., Knapp, W., Stadler, M. A., ... Krüger, T. H. C. (2004). Neuroendocrine response to casino gambling in problem gamblers. *Psychoneuroendocrinology*, *29*(10), 1272–80. <http://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2004.03.005>
- Michalczuk, R., Bowden-Jones, H., Verdejo-Garcia, A., & Clark, L. (2011). Impulsivity and cognitive distortions in pathological gamblers attending the UK National Problem Gambling Clinic: a preliminary report. *Psychological Medicine*, *41*(12), 2625–35. <http://doi.org/10.1017/S003329171100095X>
- Miedl, S. F., Büchel, C., & Peters, J. (2014). Cue-induced craving increases impulsivity via changes in striatal value signals in problem gamblers. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *34*(13), 4750–5. <http://doi.org/10.1523/jneurosci.5020-13.2014>
- Miedl, S. F., Peters, J., Buchel, C., & Büchel, C. (2012). Altered Neural Reward Representations in Pathological Gamblers Revealed by Delay and Probability Discounting. *Archives of General Psychiatry*, *69*(2), 177–186. <http://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.1552>
- Milivojevic, D., Milovanovic, S. D., Jovanovic, M., Svrakic, D. M., Svrakic, N. M., Svrakic, S. M., & Cloninger, C. R. (2012). Temperament and character modify risk of drug addiction and influence choice of drugs. *The American Journal on Addictions / American Academy of Psychiatrists in Alcoholism and Addictions*, *21*(5), 462–7. <http://doi.org/10.1111/j.1521-0391.2012.00251.x>
- Milosevic, A., & Ledgerwood, D. M. (2010). The subtyping of pathological gambling: a comprehensive review. *Clinical Psychology Review*, *30*(8), 988–98. <http://doi.org/10.1016/j.cpr.2010.06.013>
- Mischoulon, D., & Freeman, M. P. (2013). Omega-3 fatty acids in psychiatry. *The Psychiatric Clinics of North America*, *36*(1), 15–23. <http://doi.org/10.1016/j.psc.2012.12.002>
- Moeller, F. G., Barratt, E. S., Dougherty, D. M., Schmitz, J. M., & Swann, A. C. (2001). Psychiatric Aspects of Impulsivity. *American Journal of Psychiatry*, *158*(11), 1783–1793. <http://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.11.1783>
- Moeller, F. G., Dougherty, D. M., Barratt, E. S., Schmitz, J. M., Swann, A. C., &

- Grabowski, J. (2001). The impact of impulsivity on cocaine use and retention in treatment. *Journal of Substance Abuse Treatment*, *21*, 193–198.
- Molina, J. A., Sáinz-Artiga, M. J., Fraile, A., Jiménez-Jiménez, F. J., Villanueva, C., Ortí-Pareja, M., & Bermejo, F. (2000). Pathologic gambling in Parkinson's disease: a behavioral manifestation of pharmacologic treatment? *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, *15*(5), 869–72. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11009192>
- Monterosso, J., & Ainslie, G. (1999). Beyond discounting: possible experimental models of impulse control. *Psychopharmacology*, *146*(4), 339–47. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10550485>
- Moore, R. Y., & Bloom, F. E. (1979). Central catecholamine neuron systems: anatomy and physiology of the norepinephrine and epinephrine systems. *Annual Review of Neuroscience*, *2*, 113–68. <http://doi.org/10.1146/annurev.ne.02.030179.000553>
- Moran, M. M., McFarland, K., Melendez, R. I., Kalivas, P. W., & Seamans, J. K. (2005). Cystine/glutamate exchange regulates metabotropic glutamate receptor presynaptic inhibition of excitatory transmission and vulnerability to cocaine seeking. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *25*(27), 6389–93. <http://doi.org/10.1523/jneurosci.1007-05.2005>
- Moreira, F. A., Jupp, B., Belin, D., & Dalley, J. W. (2015). Endocannabinoids and striatal function: implications for addiction-related behaviours. *Behavioural Pharmacology*, *26*(1-2), 59–72. <http://doi.org/10.1097/FBP.0000000000000109>
- Moreno, I., Saiz-Ruiz, J., & López-Ibor, J. J. (1991). Serotonin and gambling dependence. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, *6*(S1), S9–S12. <http://doi.org/10.1002/hup.470060503>
- Murakami, K., Miyake, Y., Sasaki, S., Tanaka, K., & Arakawa, M. (2010). Fish and n-3 polyunsaturated fatty acid intake and depressive symptoms: Ryukyus Child Health Study. *Pediatrics*, *126*(3), e623–30. <http://doi.org/10.1542/peds.2009-3277>
- Murch, W. S., & Clark, L. (2015). Games in the Brain: Neural Substrates of Gambling Addiction. *The Neuroscientist: A Review Journal Bringing Neurobiology, Neurology and Psychiatry*. <http://doi.org/10.1177/1073858415591474>
- Navarrete, F., Pérez-Ortiz, J. M., & Manzanares, J. (2012). Cannabinoid CB₂ receptor-mediated regulation of impulsive-like behaviour in DBA/2 mice. *British Journal of Pharmacology*, *165*(1), 260–73. <http://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01542.x>
- Ness, V., Arning, L., Niesert, H. E., Stüttgen, M. C., Epplen, J. T., & Beste, C. (2011). Variations in the GRIN2B gene are associated with risky decision-making. *Neuropharmacology*, *61*(5-6), 950–6. <http://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.06.023>
- Neville, M. J., Johnstone, E. C., & Walton, R. T. (2004). Identification and characterization of ANKK1: a novel kinase gene closely linked to DRD2 on chromosome band 11q23.1. *Human Mutation*, *23*(6), 540–5.

<http://doi.org/10.1002/humu.20039>

- Nordin, C., & Eklundh, T. (1999). Altered CSF 5-HIAA Disposition in Pathologic Male Gamblers. *CNS Spectrums*, 4(12), 25–33. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18311105>
- Nordin, C., Gupta, R. C., & Sjödin, I. (2007). Cerebrospinal fluid amino acids in pathological gamblers and healthy controls. *Neuropsychobiology*, 56(2-3), 152–8. <http://doi.org/10.1159/000115782>
- Nordin, C., & Nylander, P-O. (2007). Temperament and character in pathological gambling. *Journal of Gambling Studies / Co-Sponsored by the National Council on Problem Gambling and Institute for the Study of Gambling and Commercial Gaming*, 23(2), 113–20. <http://doi.org/10.1007/s10899-006-9049-x>
- Nordin, C., & Sjödin, I. (2007). CSF cholecystokinin, gamma-aminobutyric acid and neuropeptide Y in pathological gamblers and healthy controls. *Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria : 1996)*, 114(4), 499–503. <http://doi.org/10.1007/s00702-006-0593-4>
- Nower, L., & Blaszczynski, A. (2006). Impulsivity and pathological gambling: A descriptive model. *International Gambling Studies*, 6(1), 61–75. Retrieved from <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14459790600644192>
- Nower, L., Martins, S. S., Lin, K-H., & Blanco, C. (2013). Subtypes of disordered gamblers: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Addiction (Abingdon, England)*, 108(4), 789–98. <http://doi.org/10.1111/add.12012>
- O'Donnell, J. M., Marek, G. J., & Seiden, L. S. (2005). Antidepressant effects assessed using behavior maintained under a differential-reinforcement-of-low-rate (DRL) operant schedule. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 29(4-5), 785–98. <http://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2005.03.018>
- O'Sullivan, S. S., Wu, K., Politis, M., Lawrence, A. D., Evans, A. H., Bose, S. K., ... Piccini, P. (2011). Cue-induced striatal dopamine release in Parkinson's disease-associated impulsive-compulsive behaviours. *Brain: A Journal of Neurology*, 134(Pt 4), 969–78. <http://doi.org/10.1093/brain/awr003>
- Oades, R. D. (2002). Dopamine may be “hyper” with respect to noradrenaline metabolism, but “hypo” with respect to serotonin metabolism in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Behavioural Brain Research*, 130(1-2), 97–102. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11864724>
- Obajimi, O., Black, K. D., MacDonald, D. J., Boyle, R. M., Glen, I., & Ross, B. M. (2005). Differential effects of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids upon oxidant-stimulated release and uptake of arachidonic acid in human lymphoma U937 cells. *Pharmacological Research*, 52, 183–191. <http://doi.org/10.1016/j.phrs.2005.02.024>
- Obeso, I., Wilkinson, L., & Jahanshahi, M. (2011). Levodopa medication does not influence motor inhibition or conflict resolution in a conditional stop-signal task in

- Parkinson's disease. *Experimental Brain Research*, 213(4), 435–45. <http://doi.org/10.1007/s00221-011-2793-x>
- Odling, B. L., Chamberlain, S. R., Kim, S. W., Schreiber, L. R. N., & Grant, J. E. (2011). A neurocognitive comparison of cognitive flexibility and response inhibition in gamblers with varying degrees of clinical severity. *Psychological Medicine*, 41(10), 2111–9. <http://doi.org/10.1017/S0033291711000316>
- Oei, T. P. S., & Raylu, N. (2004). Familial influence on offspring gambling: a cognitive mechanism for transmission of gambling behavior in families. *Psychological Medicine*, 34(7), 1279–88. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15697054>
- Olmstead, M. C., Ouagazzal, A-M., & Kieffer, B. L. (2009). Mu and delta opioid receptors oppositely regulate motor impulsivity in the signaled nose poke task. *PLoS One*, 4(2), e4410. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0004410>
- Olsen, C. M. (2011). Natural rewards, neuroplasticity, and non-drug addictions. *Neuropharmacology*, 61(7), 1109–22. <http://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.03.010>
- Oquendo, M., Baca-Garcia, E., Graver, R., Morales, M., Montalvan, V., & Mann, J. (2001). Spanish adaptation of the Barratt impulsiveness scale (BIS-11). *EurPsychiatry*, 15(3), 147–155.
- Organización Mundial de la Salud. (1975). *Clasificación estadística internacional de enfermedades y problemas relacionados con la salud 9 (CIE-9)*.
- Organización Mundial de la Salud. (1992). *Clasificación estadística internacional de enfermedades y problemas relacionados con la salud 10 (CIE-10)*.
- Orgaz, C., Estévez, A., & Matute, H. (2013). Pathological gamblers are more vulnerable to the illusion of control in a standard associative learning task. *Frontiers in Psychology*, 4, 306. <http://doi.org/10.3389/fpsyg.2013.00306>
- Oskarsson, A. T., Van Boven, L., McClelland, G. H., & Hastie, R. (2009). What's next? Judging sequences of binary events. *Psychological Bulletin*, 135(2), 262–85. <http://doi.org/10.1037/a0014821>
- Ossowska, G., Klenk-Majewska, B., & Szymczyk, G. (1997). The effect of NMDA antagonists on footshock-induced fighting behavior in chronically stressed rats. *Journal of Physiology and Pharmacology: An Official Journal of the Polish Physiological Society*, 48(1), 127–35. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9098833>
- Padgett, D. A., & Glaser, R. (2003). How stress influences the immune response. *Trends in Immunology*, 24(8), 444–8. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12909458>
- Pagani, L. S., Derevensky, J. L., & Japel, C. (2009). Predicting gambling behavior in sixth grade from kindergarten impulsivity: a tale of developmental continuity. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, 163(3), 238–43.

<http://doi.org/10.1001/archpediatrics.2009.7>

- Pallanti, S., Bernardi, S., Allen, A., Chaplin, W., Watner, D., DeCaria, C. M., & Hollander, E. (2010). Noradrenergic function in pathological gambling: blunted growth hormone response to clonidine. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, *24*(6), 847–53. <http://doi.org/10.1177/0269881108099419>
- Pallanti, S., Bernardi, S., Quercioli, L., DeCaria, C., & Hollander, E. (2006). Serotonin dysfunction in pathological gamblers: increased prolactin response to oral m-CPP versus placebo. *CNS Spectrums*, *11*(12), 956–64. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17146409>
- Parsey, R. V., Oquendo, M. A., Simpson, N. R., Ogden, R. T., Van Heertum, R., Arango, V., & Mann, J. J. (2002). Effects of sex, age, and aggressive traits in man on brain serotonin 5-HT_{1A} receptor binding potential measured by PET using [C-11]WAY-100635. *Brain Research*, *954*(2), 173–82. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12414100>
- Patrick, R. P., & Ames, B. N. (2015). Vitamin D and the omega-3 fatty acids control serotonin synthesis and action, part 2: relevance for ADHD, bipolar, schizophrenia, and impulsive behavior. *FASEB Journal : Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. <http://doi.org/10.1096/fj.14-268342>
- Patton, J. H., Stanford, M. S., & Barratt, E. S. (1995). Factor structure of the Barratt impulsiveness scale. *Journal of Clinical Psychology*, *51*(6), 768–74. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8778124>
- Pawełczyk, T., Grancow-Grabka, M., Kotlicka-Antczak, M., Trafalska, E., & Pawełczyk, A. (2015). A randomized controlled study of the efficacy of six-month supplementation with concentrated fish oil rich in omega-3 polyunsaturated fatty acids in first episode schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research*, *73*, 34–44. <http://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2015.11.013>
- Pawełczyk, T., Grancow, M., Kotlicka-Antczak, M., Trafalska, E., Gębski, P., Szemraj, J., ... Pawełczyk, A. (2015). Omega-3 fatty acids in first-episode schizophrenia - a randomized controlled study of efficacy and relapse prevention (OFFER): rationale, design, and methods. *BMC Psychiatry*, *15*, 97. <http://doi.org/10.1186/s12888-015-0473-2>
- Peciña, S., Smith, K. S., & Berridge, K. C. (2006). Hedonic hot spots in the brain. *The Neuroscientist: A Review Journal Bringing Neurobiology, Neurology and Psychiatry*, *12*(6), 500–11. <http://doi.org/10.1177/1073858406293154>
- Pedersen, N. L., Plomin, R., McClearn, G. E., & Friberg, L. (1988). Neuroticism, extraversion, and related traits in adult twins reared apart and reared together. *Journal of Personality and Social Psychology*, *55*(6), 950–7. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3216289>
- Peet, M., Brind, J., Ramchand, C. N., Shah, S., & Vankar, G. K. (2001). Two double-blind placebo-controlled pilot studies of eicosapentaenoic acid in the treatment of schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *49*(3), 243–251.

[http://doi.org/10.1016/S0920-9964\(00\)00083-9](http://doi.org/10.1016/S0920-9964(00)00083-9)

- Peet, M., & Stokes, C. (2005). Omega-3 Fatty Acids in the Treatment of Psychiatric Disorders. *Drugs*, 65(8), 1051–1059. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15907142>
- Pérez de Castro, I., Ibáñez, A., Saiz-Ruiz, J., & Fernández-Piqueras, J. (1999). Genetic contribution to pathological gambling: possible association between a functional DNA polymorphism at the serotonin transporter gene (5-HTT) and affected men. *Pharmacogenetics*, 9(3), 397–400. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10471073>
- Pérez de Castro, I., Ibáñez, A., Saiz-Ruiz, J., & Fernández-Piqueras, J. (2002). Concurrent positive association between pathological gambling and functional DNA polymorphisms at the MAO-A and the 5-HT transporter genes. *Molecular Psychiatry*, 7(9), 927–8. <http://doi.org/10.1038/sj.mp.4001148>
- Pérez de Castro, I., Ibáñez, A., Torres, P., Sáiz-Ruiz, J., & Fernández-Piqueras, J. (1997). Genetic association study between pathological gambling and a functional DNA polymorphism at the D4 receptor gene. *Pharmacogenetics*, 7(5), 345–8. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9352568>
- Petrovic, P., Pleger, B., Seymour, B., Klöppel, S., De Martino, B., Critchley, H., & Dolan, R. J. (2008). Blocking central opiate function modulates hedonic impact and anterior cingulate response to rewards and losses. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 28(42), 10509–16. <http://doi.org/10.1523/jneurosci.2807-08.2008>
- Petry, N. (2001). Pathological gamblers, with and without substance use disorders, discount delayed rewards at high rates. *Journal of Abnormal Psychology*, 110(3), 482–7. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11502091>
- Petry, N. (2012). Discounting of probabilistic rewards is associated with gambling abstinence in treatment-seeking pathological gamblers. *Journal of Abnormal Psychology*, 121(1), 151–9. <http://doi.org/10.1037/a0024782>
- Petry, N. M. (2001). Substance abuse, pathological gambling, and impulsiveness. *Drug and Alcohol Dependence*, 63(1), 29–38. Retrieved from www.elsevier.com/locate/drugalcdp
- Petry, N. M. (2003). Validity of a gambling scale for the addiction severity index. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 191(6), 399–407. <http://doi.org/10.1097/01.NMD.0000071589.20829.DB>
- Petry, N. M., Stinson, F. S., & Grant, B. F. (2005). Comorbidity of DSM-IV pathological gambling and other psychiatric disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 66(5), 564–74. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15889941>
- Pettorruso, M., De Risio, L., Martinotti, G., Di Nicola, M., Ruggeri, F., Conte, G., ... Janiri, L. (2014). Targeting the glutamatergic system to treat pathological gambling: current evidence and future perspectives. *BioMed Research International*, 2014,

109786. <http://doi.org/10.1155/2014/109786>

- Pfaus, J. G., Damsma, G., Nomikos, G. G., Wenkstern, D. G., Blaha, C. D., Phillips, A. G., & Fibiger, H. C. (1990). Sexual behavior enhances central dopamine transmission in the male rat. *Brain Research*, 530(2), 345–8. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2176121>
- Philbrick, D. J., Mahadevappa, V. G., Ackman, R. G., & Holub, B. J. (1987). Ingestion of fish oil or a derived n-3 fatty acid concentrate containing eicosapentaenoic acid (EPA) affects fatty acid compositions of individual phospholipids of rat brain, sciatic nerve and retina. *The Journal of Nutrition*, 117(10), 1663–70. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2822876>
- Pinal Fernández, B., & Pérez Bravo, A. (2003). Impulsividad: revisión histórica y conceptual. *Actas Españolas de Psiquiatría*, 31(4), 220–230. Retrieved from <https://medes.com/publication/9888>
- Pinot, M., Vanni, S., Pagnotta, S., Lacas-Gervais, S., Payet, L-A., Ferreira, T., ... Barelli, H. (2014). Lipid cell biology. Polyunsaturated phospholipids facilitate membrane deformation and fission by endocytic proteins. *Science (New York, N.Y.)*, 345(6197), 693–7. <http://doi.org/10.1126/science.1255288>
- Potenza, M. (2008). The neurobiology of pathological gambling and drug addiction: an overview and new findings. ... *Transactions of the Royal Society of ...* Retrieved from <http://rstb.royalsocietypublishing.org/content/363/1507/3181.short>
- Potenza, M. (2013). Neurobiology of gambling behaviors. *Current Opinion in Neurobiology*, 23(4), 660–7. <http://doi.org/10.1016/j.conb.2013.03.004>
- Potenza, M. N. (2008). Review. The neurobiology of pathological gambling and drug addiction: an overview and new findings. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 363(July), 3181–3189. <http://doi.org/10.1098/rstb.2008.0100>
- Potenza, M. N. (2013). How central is dopamine to pathological gambling or gambling disorder? *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 7, 206. <http://doi.org/10.3389/fnbeh.2013.00206>
- Potenza, M. N., & Brody, A. L. (2013). Commentary on Boileau et al. (2013): Distinguishing D2/D3 dopaminergic contributions to addictions. *Addiction (Abingdon, England)*, 108(5), 964–5. <http://doi.org/10.1111/add.12119>
- Potenza, M. N., Steinberg, M. A., McLaughlin, S. D., Wu, R., Rounsaville, B. J., & O'Malley, S. S. (2001). Gender-related differences in the characteristics of problem gamblers using a gambling helpline. *The American Journal of Psychiatry*, 158(9), 1500–5. <http://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.9.1500>
- Potenza, M. N., & Taylor, J. R. (2009). Found in translation: understanding impulsivity and related constructs through integrative preclinical and clinical research. *Biological Psychiatry*, 66(8), 714–6. <http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.08.004>
- Potenza, M. N., Walderhaug, E., Henry, S., Gallezot, J-D., Planeta-Wilson, B., Ropchan,

- J., & Neumeister, A. (2013). Serotonin 1B receptor imaging in pathological gambling. *The World Journal of Biological Psychiatry: The Official Journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, *14*(2), 139–45. <http://doi.org/10.3109/15622975.2011.598559>
- Potenza, M. N., Xian, H., Shah, K., Scherrer, J. F., & Eisen, S. A. (2005). Shared genetic contributions to pathological gambling and major depression in men. *Archives of General Psychiatry*, *62*(9), 1015–21. <http://doi.org/10.1001/archpsyc.62.9.1015>
- Poudel-Tandukar, K., Nanri, A., Iwasaki, M., Mizoue, T., Matsushita, Y., Takahashi, Y., ... Tsugane, S. (2011). Long chain n-3 fatty acids intake, fish consumption and suicide in a cohort of Japanese men and women--the Japan Public Health Center-based (JPHC) prospective study. *Journal of Affective Disorders*, *129*(1-3), 282–8. <http://doi.org/10.1016/j.jad.2010.07.014>
- Prior, P. L., & Galduróz, J. C. F. (2012). (N-3) Fatty acids: molecular role and clinical uses in psychiatric disorders. *Advances in Nutrition (Bethesda, Md.)*, *3*(3), 257–65. <http://doi.org/10.3945/an.111.001693>
- Probst, C. C., & van Eimeren, T. (2013). The functional anatomy of impulse control disorders. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, *13*, 386. <http://doi.org/10.1007/s11910-013-0386-8>
- Rapoport, S., Ramadan, E., & Basselin, M. (2011). Docosahexaenoic Acid (DHA) Incorporation into the Brain from Plasma, as an In Vivo Biomarker of Brain DHA Metabolism and Neurotransmission. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*, *96*(1-4), 109–113. <http://doi.org/10.1016/j.prostaglandins>
- Raylu, N., & Oei, T. P. S. (2002). Pathological gambling. A comprehensive review. *Clinical Psychology Review*, *22*(7), 1009–61. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12238245>
- Raylu, N., & Oei, T. P. S. (2004). The Gambling Related Cognitions Scale (GRCS): development, confirmatory factor validation and psychometric properties. *Addiction (Abingdon, England)*, *99*(6), 757–69. <http://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2004.00753.x>
- Redish, A. D., Jensen, S., & Johnson, A. (2008). A unified framework for addiction: vulnerabilities in the decision process. *The Behavioral and Brain Sciences*, *31*(4), 415–37; discussion 437–87. <http://doi.org/10.1017/S0140525X0800472X>
- Reid, R. L. (1986). The psychology of the near miss. *Journal of Gambling Behavior*, *2*, 32–39.
- Reid, R. R. C., Cyders, M. A. M., Moghaddam, J. F. J., & Fong, T. T. W. (2014). Psychometric properties of the Barratt Impulsiveness Scale in patients with gambling disorders, hypersexuality, and methamphetamine dependence. *Addictive Behaviors*, *39*(11), 1640–5. <http://doi.org/10.1016/j.addbeh.2013.11.008>
- Reuter, J., Raedler, T., Rose, M., Hand, I., Gläscher, J., & Büchel, C. (2005). Pathological gambling is linked to reduced activation of the mesolimbic reward system. *Nature Neuroscience*, *8*(2), 147–148. <http://doi.org/10.1038/nn1378>

- Reynolds, B., Ortengren, A., Richards, J. B., & de Wit, H. (2006). Dimensions of impulsive behavior: Personality and behavioral measures. *Personality and Individual Differences, 40*(2), 305–315. <http://doi.org/10.1016/j.paid.2005.03.024>
- Reynolds, B., Penfold, R. B., & Patak, M. (2008). Dimensions of impulsive behavior in adolescents: Laboratory behavioral assessments. *Experimental and Clinical Psychopharmacology, 16*(2), 124–131. <http://doi.org/10.1037/1064-1297.16.2.124>
- Richter, J., & Brändström, S. (2009). Personality disorder diagnosis by means of the Temperament and Character Inventory. *Comprehensive Psychiatry, 50*(4), 347–352. <http://doi.org/10.1016/j.comppsy.2008.09.002>
- Ringbom, T., Huss, U., Stenholm, A., Flock, S., Skattebøl, L., Perera, P., & Bohlin, L. (2001). Cox-2 inhibitory effects of naturally occurring and modified fatty acids. *Journal of Natural Products, 64*(6), 745–9. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11421736>
- Robbins, T. W. (2002). The 5-choice serial reaction time task: behavioural pharmacology and functional neurochemistry. *Psychopharmacology, 163*(3-4), 362–80. <http://doi.org/10.1007/s00213-002-1154-7>
- Robbins, T. W., & Clark, L. (2015). Behavioral addictions. *Current Opinion in Neurobiology, 30*, 66–72. <http://doi.org/10.1016/j.conb.2014.09.005>
- Robbins, T. W., Curran, H. V., & de Wit, H. (2012). Special issue on impulsivity and compulsivity. *Psychopharmacology, 219*(2), 251–2. <http://doi.org/10.1007/s00213-011-2584-x>
- Robbins, T. W., Gillan, C. M., Smith, D. G., de Wit, S., & Ersche, K. D. (2012). Neurocognitive endophenotypes of impulsivity and compulsivity: towards dimensional psychiatry. *Trends in Cognitive Sciences, 16*(1), 81–91. <http://doi.org/10.1016/j.tics.2011.11.009>
- Robinson, T. E., & Berridge, K. C. (2008). Review. The incentive sensitization theory of addiction: some current issues. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences, 363*(1507), 3137–46. <http://doi.org/10.1098/rstb.2008.0093>
- Roca, M., Torralva, T., López, P., Cetkovich, M., Clark, L., & Manes, F. (2008). Executive functions in pathologic gamblers selected in an ecologic setting. *Cognitive and Behavioral Neurology: Official Journal of the Society for Behavioral and Cognitive Neurology, 21*(1), 1–4. <http://doi.org/10.1097/WNN.0b013e3181684358>
- Rodrigues, L. C., Gobira, P. H., de Oliveira, A. C., Pelição, R., Teixeira, A. L., Moreira, F. A., & Campos, A. C. (2014). Neuroinflammation as a possible link between cannabinoids and addiction. *Acta Neuropsychiatrica, 26*(6), 334–46. <http://doi.org/10.1017/neu.2014.24>
- Rodríguez-Cintas, L., Daigre, C., Grau-López, L., Barral, C., Pérez-Pazos, J., Voltes, N., ... Roncero, C. (2016). Impulsivity and addiction severity in cocaine and opioid dependent patients. *Addictive Behaviors, 58*, 104–9. <http://doi.org/10.1016/j.addbeh.2016.02.029>

- Rodríguez-Jimenez, R., Avila, C., Jimenez-Arriero, M. A., Ponce, G., Monasor, R., Jimenez, M., ... Palomo, T. (2006). Impulsivity and sustained attention in pathological gamblers: influence of childhood ADHD history. *Journal of Gambling Studies / Co-Sponsored by the National Council on Problem Gambling and Institute for the Study of Gambling and Commercial Gaming*, 22(4), 451–61. <http://doi.org/10.1007/s10899-006-9028-2>
- Rodríguez-Jiménez, R., Avila, C., Ponce, G., Ibáñez, M. I., Rubio, G., Jiménez-Arriero, M. A., ... Palomo, T. (2006). The TaqIA polymorphism linked to the DRD2 gene is related to lower attention and less inhibitory control in alcoholic patients. *European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists*, 21(1), 66–9. <http://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2005.05.010>
- Ross, B. M., & Kish, S. J. (1994). Characterization of lysophospholipid metabolizing enzymes in human brain. *Journal of Neurochemistry*, 63(5), 1839–48. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7931340>
- Ross, B. M., Seguin, J., & Sieswerda, L. E. (2007). Omega-3 fatty acids as treatments for mental illness: which disorder and which fatty acid? *Lipids in Health and Disease*, 6, 21. <http://doi.org/10.1186/1476-511X-6-21>
- Roy, A., Adinoff, B., Roehrich, L., Lamparski, D., Custer, R., Lorenz, V., ... Linnoila, M. (1988). Pathological gambling. A psychobiological study. *Archives of General Psychiatry*, 45(4), 369–73. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2451490>
- Rupp, H., Turcani, M., Ohkubo, T., Maisch, B., & Brilla, C. G. (1996). Dietary linolenic acid-mediated increase in vascular prostacyclin formation. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 162(1), 59–64. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8905626>
- Ryding, E., Ahnlide, J-A., Lindström, M., Rosén, I., & Träskman-Bendz, L. (2006). Regional brain serotonin and dopamine transporter binding capacity in suicide attempters relate to impulsiveness and mental energy. *Psychiatry Research*, 148(2-3), 195–203. <http://doi.org/10.1016/j.psychres.2006.06.001>
- Salvo G. L., & Castro S. A. (2013). Confiabilidad y validez de la escala de impulsividad de Barratt (BIS-11) en adolescentes. *Revista Chilena de Neuro-Psiquiatría*, 51(4), 245–254. <http://doi.org/10.4067/S0717-92272013000400003>
- Sanchez-Roige, S., Ripley, T. L., & Stephens, D. N. (2015). Alleviating waiting impulsivity and perseverative responding by μ -opioid receptor antagonism in two inbred mouse strains. *Psychopharmacology*, 232(8), 1483–92. <http://doi.org/10.1007/s00213-014-3786-9>
- Sanhueza C, J., & Valenzuela B, A. (2006). Receptores nucleares y regulación de la expresión génica por ácidos grasos poliinsaturados: algo más que producción de energía y esencialidad. *Revista Chilena de Nutrición*, 33(2), 150–161. <http://doi.org/10.4067/S0717-75182006000200004>
- Sarris, J., Mischoulon, D., & Schweitzer, I. (2012). Omega-3 for bipolar disorder: meta-

- analyses of use in mania and bipolar depression. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 73(1), 81–6. <http://doi.org/10.4088/JCP.10r06710>
- Schlicker, E., Fink, K., & Göthert, M. (1987). Influence of eicosanoids on serotonin release in the rat brain: inhibition by prostaglandins E1 and E2. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 335(6), 646–51. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3476858>
- Schneider, K. (1997). *Psicopatología clínica*. Madrid: Fundación de archivos de Neurobiología.
- Schneider, R., Ottoni, G. L., De Carvalho, H. W., Elisabetsky, E., & Lara, D. R. (2015). Temperament and character traits associated with the use of alcohol, cannabis, cocaine, benzodiazepines, and hallucinogens: Evidence from a large Brazilian web survey. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 37(1), 31–39. <http://doi.org/10.1590/1516-4446-2014-1352>
- Schuemann, A., Klawiter, A., Bonhoeffer, T., & Wierenga, C. J. (2013). Structural plasticity of GABAergic axons is regulated by network activity and GABAA receptor activation. *Frontiers in Neural Circuits*, 7, 113. <http://doi.org/10.3389/fncir.2013.00113>
- Selleck, R. A., Lake, C., Estrada, V., Riederer, J., Andrzejewski, M., Sadeghian, K., & Baldo, B. A. (2015). Endogenous Opioid Signaling in the Medial Prefrontal Cortex is Required for the Expression of Hunger-Induced Impulsive Action. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 40(10), 2464–74. <http://doi.org/10.1038/npp.2015.97>
- Seroczynski, A. D., Bergeman, C. S., & Coccaro, E. F. (1999). Etiology of the impulsivity/aggression relationship: genes or environment? *Psychiatry Research*, 86(1), 41–57. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10359481>
- Sescousse, G., Barbalat, G., Domenech, P., & Dreher, J-C. (2013). Imbalance in the sensitivity to different types of rewards in pathological gambling. *Brain: A Journal of Neurology*, 136(Pt 8), 2527–38. <http://doi.org/10.1093/brain/awt126>
- Shaffer, H. J., LaPlante, D. A., LaBrie, R. A., Kidman, R. C., Donato, A. N., & Stanton, M. V. (2004). Toward a syndrome model of addiction: multiple expressions, common etiology. *Harvard Review of Psychiatry*, 12(6), 367–74. <http://doi.org/10.1080/10673220490905705>
- Shao, R., Read, J., Behrens, T. E. J., & Rogers, R. D. (2013). Shifts in reinforcement signalling while playing slot-machines as a function of prior experience and impulsivity. *Translational Psychiatry*, 3, e235. <http://doi.org/10.1038/tp.2013.10>
- Sharma, L., Markon, K. E., & Clark, L. A. (2014). Toward a theory of distinct types of “impulsive” behaviors: A meta-analysis of self-report and behavioral measures. *Psychological Bulletin*, 140(2), 374–408. <http://doi.org/10.1037/a0034418>
- Shenassa, E., Paradis, A., Dolan, S., Wilhelm, C. S., & Buka, S. L. (2012). Childhood impulsive behavior and problem gambling by adulthood: a 30-year prospective community-based study. *Addiction (Abingdon, England)*, 107(1), 160–8.

<http://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2011.03571.x>

- Shin, Y-C. C., Lim, S-W. W., Choi, W. W., Kim, S. W., & Grant, J. E. (2009). Comparison of temperament and character between early- and late-onset Korean male pathological gamblers. *Journal of Gambling Studies*, 25(4), 447–453. <http://doi.org/10.1007/s10899-009-9125-0>
- Shinohara, K., Yanagisawa, A., Kagota, Y., Gomi, A., Nemoto, K., Moriya, E., ... Terasawa, K. (1999). Physiological changes in Pachinko players; beta-endorphin, catecholamines, immune system substances and heart rate. *Applied Human Science : Journal of Physiological Anthropology*, 18(2), 37–42. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10388157>
- Shoptaw, S., Yang, X., Rotheram-Fuller, E. J., Hsieh, Y-C. M., Kintaudi, P. C., Charuvastra, V. C., & Ling, W. (2003). Randomized placebo-controlled trial of baclofen for cocaine dependence: preliminary effects for individuals with chronic patterns of cocaine use. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 64(12), 1440–8. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14728105>
- Silva, H., Iturra, P., Solari, A., Villarroel, J., Jerez, S., Jiménez, M., ... Bustamante, M. L. (2010). Fluoxetine response in impulsive-aggressive behavior and serotonin transporter polymorphism in personality disorder. *Psychiatric Genetics*, 20(1), 25–30. <http://doi.org/10.1097/YPG.0b013e328335125d>
- Simopoulos, A. P. (1999). Evolutionary aspects of omega-3 fatty acids in the food supply. *Prostaglandins, Leukotrienes, and Essential Fatty Acids*, 60(5-6), 421–9. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10471132>
- Slutske, W. S., Caspi, A., Moffitt, T. E., & Poulton, R. (2005). Personality and problem gambling: a prospective study of a birth cohort of young adults. *Archives of General Psychiatry*, 62(7), 769–75. <http://doi.org/10.1001/archpsyc.62.7.769>
- Slutske, W. S., Eisen, S., True, W. R., Lyons, M. J., Goldberg, J., & Tsuang, M. (2000). Common genetic vulnerability for pathological gambling and alcohol dependence in men. *Archives of General Psychiatry*, 57(7), 666–73. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10891037>
- Slutske, W. S., Eisen, S., Xian, H., True, W. R., Lyons, M. J., Goldberg, J., & Tsuang, M. (2001). A twin study of the association between pathological gambling and antisocial personality disorder. *Journal of Abnormal Psychology*, 110(2), 297–308. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11358024>
- Slutske, W. S., Moffitt, T. E., Poulton, R., & Caspi, A. (2012). Undercontrolled temperament at age 3 predicts disordered gambling at age 32: a longitudinal study of a complete birth cohort. *Psychological Science*, 23(5), 510–6. <http://doi.org/10.1177/0956797611429708>
- Slutske, W. S., Zhu, G., Meier, M. H., & Martin, N. G. (2010). Genetic and environmental influences on disordered gambling in men and women. *Archives of General Psychiatry*, 67(6), 624–30. <http://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.51>
- Smith, G., Fischer, S., & Cyders, M. (2007). On the validity and utility of discriminating

- among impulsivity-like traits. *Assessment*, 14(2), 155-170. Retrieved from <http://asm.sagepub.com/content/14/2/155.short>
- Smith, J., Mattick, R., Jamadar, S., & Iredale, J. (2014). Deficits in behavioural inhibition in substance abuse and addiction: a meta-analysis. *Drug and Alcohol Dependence*, 145, 1–33. <http://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2014.08.009>
- Sonuga-Barke, E. J. S., Brandeis, D., Cortese, S., Daley, D., Ferrin, M., Holtmann, M., ... Sergeant, J. (2013). Nonpharmacological interventions for ADHD: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials of dietary and psychological treatments. *The American Journal of Psychiatry*, 170(3), 275–89. <http://doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.12070991>
- Soyka, M., Preuss, U. W., Koller, G., Zill, P., & Bondy, B. (2004). Association of 5-HT1B receptor gene and antisocial behavior in alcoholism. *Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria: 1996)*, 111(1), 101–9. <http://doi.org/10.1007/s00702-003-0064-0>
- Spanagel, R. (1992). Opposing tonically active endogenous opioid systems modulate the mesolimbic dopaminergic pathway. *Proceedings of the ...*. Retrieved from <http://www.pnas.org/content/89/6/2046.short>
- Spinella, M. (2007). Normative data and a short form of the Barratt Impulsiveness Scale. *The International Journal of Neuroscience*, 117(3), 359–68. <http://doi.org/10.1080/00207450600588881>
- Squillace, M. (2011). El concepto de impulsividad y su ubicación en las teorías psicobiológicas de la personalidad. *Revista Neuropsicología Latinoamericana*, 3(1), 8–18. <http://doi.org/10.5579/rnl.2011.0057>
- Stahl SM. (2000). *Stahl's Essential Psychopharmacology. Neuroscientific basis and practical applications*. (Cambridge University Press, Ed.) (2nd editio). London. Retrieved from <https://sthalonline.cambridge.org/>
- Stanford, M., Mathias, C., Dougherty, D., Lake, S., Anderson, N., & Patton, J. (2009). Fifty years of the Barratt Impulsiveness Scale: An update and review. *Personality and Individual Differences*, 47(5), 385–395. Retrieved from <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0191886909001639>
- Stea, J. N., Hodgins, D. C., & Lambert, M. J. (2011). Relations between delay discounting and low to moderate gambling, cannabis, and alcohol problems among university students. *Behavioural Processes*, 88(3), 202–5. <http://doi.org/10.1016/j.beproc.2011.09.002>
- Steenbergh, T. A., Meyers, A. W., May, R. K., & Whelan, J. P. (2002). Development and validation of the Gamblers' Beliefs Questionnaire. *Psychology of Addictive Behaviors: Journal of the Society of Psychologists in Addictive Behaviors*, 16(2), 143–9. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12079253>
- Steeves, T. D. L., Miyasaki, J., Zurovski, M., Lang, A. E., Pellecchia, G., Van Eimeren, T., ... Strafella, A. P. (2009). Increased striatal dopamine release in Parkinsonian patients with pathological gambling: a [11C] raclopride PET study. *Brain: A*

Journal of Neurology, 132(Pt 5), 1376–85. <http://doi.org/10.1093/brain/awp054>

- Stein, D. J., Hutt, C. S., Spitz, J. L., & Hollander, E. (1993). Compulsive picking and obsessive-compulsive disorder. *Psychosomatics*, 34(2), 177–81. [http://doi.org/10.1016/S0033-3182\(93\)71911-8](http://doi.org/10.1016/S0033-3182(93)71911-8)
- Steinberg, L., Albert, D., Cauffman, E., Banich, M., Graham, S., & Woolard, J. (2008). Age differences in sensation seeking and impulsivity as indexed by behavior and self-report: evidence for a dual systems model. *Developmental Psychology*, 44(6), 1764–78. <http://doi.org/10.1037/a0012955>
- Stevenson, J., Buitelaar, J., Cortese, S., Ferrin, M., Konofal, E., Lecendreux, M., ... Sonuga-Barke, E. (2014). Research review: the role of diet in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder--an appraisal of the evidence on efficacy and recommendations on the design of future studies. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 55(5), 416–27. <http://doi.org/10.1111/jcpp.12215>
- Stinchfield, R. (2002). Reliability, validity, and classification accuracy of the South Oaks Gambling Screen (SOGS). *Addictive Behaviors*, 27(1), 1–19. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11800216>
- Stinchfield, R. (2003). Reliability, validity, and classification accuracy of a measure of DSM-IV diagnostic criteria for pathological gambling. *The American Journal of Psychiatry*, 160(1), 180–2. <http://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.1.180>
- Stoll, A. L., Severus, W. E., Freeman, M. P., Rueter, S., Zboyan, H. A., Diamond, E., ... Marangell, L. B. (1999). Omega 3 fatty acids in bipolar disorder: a preliminary double-blind, placebo-controlled trial. *Archives of General Psychiatry*, 56(5), 407–12. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10232294>
- Sublette, M. E., Ellis, S. P., Geant, A. L., & Mann, J. J. (2011). Meta-analysis of the effects of eicosapentaenoic acid (EPA) in clinical trials in depression. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 72(12), 1577–84. <http://doi.org/10.4088/JCP.10m06634>
- Sutin, A. R., Terracciano, A., Deiana, B., Naitza, S., Ferrucci, L., Uda, M., ... Costa, P. T. (2010). High neuroticism and low conscientiousness are associated with interleukin-6. *Psychological Medicine*, 40(9), 1485–93. <http://doi.org/10.1017/S0033291709992029>
- Svrakić, D. M., Przybeck, T. R., & Cloninger, C. R. (1991). Further contribution to the conceptual validity of the unified biosocial model of personality: US and Yugoslav data. *Comprehensive Psychiatry*, 32(3), 195–209. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1884600>
- Swann, A. C., Anderson, J. C., Dougherty, D. M., & Moeller, F. G. (2001). Measurement of inter-episode impulsivity in bipolar disorders. *Psychiatry Research*, 101(2), 195–197.
- Tanskanen, A., Hibbeln, J. R., Hintikka, J., Haatainen, K., Honkalampi, K., & Viinamäki, H. (2001). Fish consumption, depression, and suicidality in a general population. *Archives of General Psychiatry*, 58(5), 512–3.

<http://doi.org/10.1001/archpsyc.58.5.512>

- Tárrega, S., Castro-Carreras, L., Fernández-Aranda, F., Granero, R., Giner-Bartolomé, C., Aymamí, N., ... Jiménez-Murcia, S. (2015). A Serious Videogame as an Additional Therapy Tool for Training Emotional Regulation and Impulsivity Control in Severe Gambling Disorder. *Frontiers in Psychology*, *6*, 1721. <http://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.01721>
- Tricomi, E. M., Delgado, M. R., & Fiez, J. A. (2004). Modulation of caudate activity by action contingency. *Neuron*, *41*(2), 281–92. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14741108>
- Tsai, A. C., Lucas, M., Okereke, O. I., O'Reilly, E. J., Mirzaei, F., Kawachi, I., ... Willett, W. C. (2014). Suicide mortality in relation to dietary intake of n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids and fish: equivocal findings from 3 large US cohort studies. *American Journal of Epidemiology*, *179*(12), 1458–66. <http://doi.org/10.1093/aje/kwu086>
- Turner, N. E. (2006). The experience of gambling and its role in problem gambling. *Int. Gambl. Stud.*, *6*, 237–266.
- Turner, N. E., Jain, U., Spence, W., & Zangeneh, M. (2008). Pathways to Pathological Gambling: Component Analysis of Variables Related to Pathological Gambling. *International Gambling Studies*, *8*(3), 281–298. <http://doi.org/10.1080/14459790802405905>
- Tversky, A., & Kahneman, D. (1971). Beliefs in the law of small numbers. *Psychological Bulletin*, *76*, 105–110.
- Vaddadi, K. (2006). Essential fatty acids and mental illness. *International Review of Psychiatry (Abingdon, England)*, *18*(2), 81–4. <http://doi.org/10.1080/09540260600581837>
- Van Holst, R. J., de Ruiter, M. B., van den Brink, W., Veltman, D. J., & Goudriaan, A. E. (2012). A voxel-based morphometry study comparing problem gamblers, alcohol abusers, and healthy controls. *Drug and Alcohol Dependence*, *124*(1-2), 142–8. <http://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2011.12.025>
- Van Holst, R. J., van den Brink, W., Veltman, D. J., & Goudriaan, A. E. (2010). Brain imaging studies in pathological gambling. *Current Psychiatry Reports*, *12*(5), 418–25. <http://doi.org/10.1007/s11920-010-0141-7>
- Van Holst, R. J., Van Holstein, M., van den Brink, W., Veltman, D. J., & Goudriaan, A. E. (2012). Response inhibition during cue reactivity in problem gamblers: an fMRI study. *PloS One*, *7*(3), e30909. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0030909>
- Van Holst, R. J., Veltman, D. J., Buchel, C., van den Brink, W., Goudriaan, A. E., Büchel, C., ... Goudriaan, A. E. (2012). Distorted expectancy coding in problem gambling: is the addictive in the anticipation? *Biol Psychiatry*, *71*(8), 741–748. <http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.12.030>
- Vedin, I., Cederholm, T., Freund-Levi, Y., Basun, H., Hjorth, E., Irving, G. F., ...

- Palmblad, J. (2010). Reduced prostaglandin F2 alpha release from blood mononuclear leukocytes after oral supplementation of omega3 fatty acids: the OmegAD study. *Journal of Lipid Research*, 51(5), 1179–85. <http://doi.org/10.1194/jlr.M002667>
- Verdejo-García, A., Lawrence, A. J., & Clark, L. (2008). Impulsivity as a vulnerability marker for substance-use disorders: review of findings from high-risk research, problem gamblers and genetic association studies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 32(4), 777–810. <http://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2007.11.003>
- Vial, D., & Piomelli, D. (1995). Dopamine D2 receptors potentiate arachidonate release via activation of cytosolic, arachidonate-specific phospholipase A2. *Journal of Neurochemistry*, 64(6), 2765–72. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7760057>
- Villegas García, J. A., & Villegas García, I. (2004). Ácidos grasos omega-3 en las enfermedades mentales. ¿Una posible terapéutica? *Revista de Toxicomanías*, 38, 3–10.
- Virkkunen, M. E., Horrobin, D. F., Jenkins, D. K., & Manku, M. S. (1987). Plasma phospholipid essential fatty acids and prostaglandins in alcoholic, habitually violent, and impulsive offenders. *Biological Psychiatry*, 22(9), 1087–96. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2958095>
- Vitaro, F., Arseneault, L., & Tremblay, R. E. (1999). Impulsivity predicts problem gambling in low SES adolescent males. *Addiction (Abingdon, England)*, 94(4), 565–75. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10605852>
- Vlachou, S., & Markou, A. (2010). GABAB receptors in reward processes. *Advances in Pharmacology (San Diego, Calif.)*, 58, 315–71. [http://doi.org/10.1016/S1054-3589\(10\)58013-X](http://doi.org/10.1016/S1054-3589(10)58013-X)
- Volkow, N. D., Fowler, J. S., Wang, G-J., Swanson, J. M., & Telang, F. (2007). Dopamine in drug abuse and addiction: results of imaging studies and treatment implications. *Archives of Neurology*, 64(11), 1575–9. <http://doi.org/10.1001/archneur.64.11.1575>
- Volkow, N. D., Wang, G-J., Fowler, J. S., Logan, J., Gatley, S. J., Hitzemann, R., ... Pappas, N. (1997). Decreased striatal dopaminergic responsiveness in detoxified cocaine-dependent subjects. *Nature*, 386(6627), 830–3. <http://doi.org/10.1038/386830a0>
- Volkow, N. D., Wang, G-J., Telang, F., Fowler, J. S., Thanos, P. K., Logan, J., ... Pradhan, K. (2008). Low dopamine striatal D2 receptors are associated with prefrontal metabolism in obese subjects: possible contributing factors. *NeuroImage*, 42(4), 1537–43. <http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.06.002>
- Voon, V., Reynolds, B., Brezing, C., Gallea, C., Skaljic, M., Ekanayake, V., ... Hallett, M. (2010). Impulsive choice and response in dopamine agonist-related impulse control behaviors. *Psychopharmacology*, 207(4), 645–59. <http://doi.org/10.1007/s00213-009-1697-y>
- Vukov, M., Baba-Milkic, N., Lecic, D., Mijalkovic, S., & Marinkovic, J. (1995).

- Personality dimensions of opiate addicts. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 91(2), 103–7. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7778466>
- Wagenaar, W. A., & Keren, G. (1988). Chance and luck are not the same. *Journal of Behavioral Decision Making*, 1, 65–75.
- Wainwright, P. E. (2002). Dietary essential fatty acids and brain function: a developmental perspective on mechanisms. *The Proceedings of the Nutrition Society*, 61(1), 61–9. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12002796>
- Walderhaug, E., Magnusson, A., Neumeister, A., Lappalainen, J., Lunde, H., Refsum, H., & Landrø, N. I. (2007). Interactive effects of sex and 5-HTTLPR on mood and impulsivity during tryptophan depletion in healthy people. *Biological Psychiatry*, 62(6), 593–9. <http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.02.012>
- Wassall, S. R., & Stillwell, W. (2009). Polyunsaturated fatty acid-cholesterol interactions: domain formation in membranes. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1788(1), 24–32. <http://doi.org/10.1016/j.bbamem.2008.10.011>
- Weintraub, D., Koester, J., Potenza, M. N., Siderowf, A. D., Stacy, M., Voon, V., ... Lang, A. E. (2010). Impulse control disorders in Parkinson disease: a cross-sectional study of 3090 patients. *Archives of Neurology*, 67(5), 589–95. <http://doi.org/10.1001/archneurol.2010.65>
- Whelan, R., Conrod, P. J., Poline, J.-B., Lourdasamy, A., Banaschewski, T., Barker, G. J., ... Garavan, H. (2012). Adolescent impulsivity phenotypes characterized by distinct brain networks. *Nature Neuroscience*, 15(6), 920–5. <http://doi.org/10.1038/nn.3092>
- White, M. J., Morris, C. P., Lawford, B. R., & Young, R. M. (2008). Behavioral phenotypes of impulsivity related to the ANKK1 gene are independent of an acute stressor. *Behavioral and Brain Functions : BBF*, 4, 54. <http://doi.org/10.1186/1744-9081-4-54>
- Whiteside, S. P., & Lynam, D. R. (2001). The five factor model and impulsivity: using a structural model of personality to understand impulsivity. *Personality and Individual Differences*, 30, 669–689.
- Whiteside, S. P., Lynam, D. R., Miller, J. D., & Reynolds, S. K. (2005). Validation of the UPPS impulsive behavior scale: a four factor model of impulsivity. *European Journal of Personality*, 19, 559–574.
- Wilson, D., da Silva Lobo, D. S., Tavares, H., Gentil, V., & Vallada, H. (2013). Family-based association analysis of serotonin genes in pathological gambling disorder: evidence of vulnerability risk in the 5HT-2A receptor gene. *Journal of Molecular Neuroscience : MN*, 49(3), 550–3. <http://doi.org/10.1007/s12031-012-9846-x>
- Winhusen, T., Somoza, E., Ciraulo, D. A., Harrer, J. M., Goldsmith, R. J., Grabowski, J., ... Elkashef, A. (2007). A double-blind, placebo-controlled trial of tiagabine for the treatment of cocaine dependence. *Drug and Alcohol Dependence*, 91(2-3), 141–8. <http://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2007.05.028>

- Winstanley, C. A. (2006). Double Dissociation between Serotonergic and Dopaminergic Modulation of Medial Prefrontal and Orbitofrontal Cortex during a Test of Impulsive Choice. *Cerebral Cortex*, *16*(1), 106–114. <http://doi.org/10.1093/cercor/bhi088>
- Winstanley, C. A. (2011). The utility of rat models of impulsivity in developing pharmacotherapies for impulse control disorders. *British Journal of Pharmacology*, *164*(4), 1301–21. <http://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01323.x>
- Winstanley, C. A., Dalley, J. W., Theobald, D. E. H., & Robbins, T. W. (2004). Fractionating impulsivity: contrasting effects of central 5-HT depletion on different measures of impulsive behavior. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, *29*(7), 1331–43. <http://doi.org/10.1038/sj.npp.1300434>
- Wise, R. A. (2004). Dopamine, learning and motivation. *Nature Reviews. Neuroscience*, *5*(6), 483–94. <http://doi.org/10.1038/nrn1406>
- Wise, R. A., Leone, P., Rivest, R., & Leeb, K. (1995). Elevations of nucleus accumbens dopamine and DOPAC levels during intravenous heroin self-administration. *Synapse (New York, N.Y.)*, *21*(2), 140–8. <http://doi.org/10.1002/syn.890210207>
- Wise, R. A., Newton, P., Leeb, K., Burnette, B., Pocock, D., & Justice, J. B. (1995). Fluctuations in nucleus accumbens dopamine concentration during intravenous cocaine self-administration in rats. *Psychopharmacology*, *120*(1), 10–20. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7480530>
- Wiskerke, J., Stoop, N., Schetters, D., Schoffelmeer, A. N. M., & Pattij, T. (2011). Cannabinoid CB1 receptor activation mediates the opposing effects of amphetamine on impulsive action and impulsive choice. *PloS One*, *6*(10), e25856. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0025856>
- Won Kim, S., Grant, J. E., Kim, S. W., & Grant, J. E. (2001). Personality dimensions in pathological gambling disorder and obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Research*, *104*(3), 205–212. [http://doi.org/10.1016/S0165-1781\(01\)00327-4](http://doi.org/10.1016/S0165-1781(01)00327-4)
- Xian, H., Scherrer, J. F., Slutske, W. S., Shah, K. R., Volberg, R., & Eisen, S. A. (2007). Genetic and environmental contributions to pathological gambling symptoms in a 10-year follow-up. *Twin Research and Human Genetics: The Official Journal of the International Society for Twin Studies*, *10*(1), 174–9. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17539377>
- Xue, G., Juan, C-H., Chang, C-F., Lu, Z-L., & Dong, Q. (2012). Lateral prefrontal cortex contributes to maladaptive decisions. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *109*(12), 4401–6. <http://doi.org/10.1073/pnas.1111927109>
- Yau, Y. H. C., & Potenza, M. N. (2015). Gambling disorder and other behavioral addictions: recognition and treatment. *Harvard Review of Psychiatry*, *23*(2), 134–46. <http://doi.org/10.1097/HRP.0000000000000051>
- Yehuda, S., Rabinovitz, S., & Mostofsky, D. I. (1999). Essential fatty acids are mediators

- of brain biochemistry and cognitive functions. *Journal of Neuroscience Research*, 56(6), 565–70. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10374811>
- Yip, S. W., Lacadie, C., Xu, J., Worhunsky, P. D., Fulbright, R. K., Constable, R. T., & Potenza, M. N. (2013). Reduced genual corpus callosal white matter integrity in pathological gambling and its relationship to alcohol abuse or dependence. *The World Journal of Biological Psychiatry: The Official Journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, 14(2), 129–38. <http://doi.org/10.3109/15622975.2011.568068>
- Yirmiya, R., & Goshen, I. (2011). Immune modulation of learning, memory, neural plasticity and neurogenesis. *Brain, Behavior, and Immunity*, 25(2), 181–213. <http://doi.org/10.1016/j.bbi.2010.10.015>
- Zaalberg, A., Wienders, J., Bulten, E., van der Staak, C., Wouters, A., & Nijman, H. (2015). Relationships of diet-related blood parameters and blood lead levels with psychopathology and aggression in forensic psychiatric inpatients. *Criminal Behaviour and Mental Health: CBMH*. <http://doi.org/10.1002/cbm.1954>
- Zack, M., & Poulos, C. X. (2004). Amphetamine primes motivation to gamble and gambling-related semantic networks in problem gamblers. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 29(1), 195–207. <http://doi.org/10.1038/sj.npp.1300333>
- Zack, M., & Poulos, C. X. (2007). A D2 antagonist enhances the rewarding and priming effects of a gambling episode in pathological gamblers. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 32(8), 1678–86. <http://doi.org/10.1038/sj.npp.1301295>
- Zanarini, M. C., & Frankenburg, F. R. (2003). omega-3 Fatty acid treatment of women with borderline personality disorder: a double-blind, placebo-controlled pilot study. *The American Journal of Psychiatry*, 160(1), 167–9. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12505817>
- Zhang, J., Li, Y., & Torres, M. E. (2005). How does a suicide attempter eat differently from others? Comparison of macronutrient intakes. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 21(6), 711–7. <http://doi.org/10.1016/j.nut.2004.11.009>
- Zhang, M. J., & Spite, M. (2012). Resolvins: anti-inflammatory and proresolving mediators derived from omega-3 polyunsaturated fatty acids. *Annual Review of Nutrition*, 32, 203–27. <http://doi.org/10.1146/annurev-nutr-071811-150726>
- Zhou, Z., Roy, A., Lipsky, R., Kuchipudi, K., Zhu, G., Taubman, J., ... Goldman, D. (2005). Haplotype-based linkage of tryptophan hydroxylase 2 to suicide attempt, major depression, and cerebrospinal fluid 5-hydroxyindoleacetic acid in 4 populations. *Archives of General Psychiatry*, 62(10), 1109–18. <http://doi.org/10.1001/archpsyc.62.10.1109>
- Zimmer, L., Delpal, S., Guilloteau, D., Aïoun, J., Durand, G., Chalon, S., ... Chalon, S. (2000). Chronic n-3 polyunsaturated fatty acid deficiency alters dopamine vesicle density in the rat frontal cortex. *Neuroscience Letters*, 284(1-2), 25–8.

[http://doi.org/10.1016/S0304-3940\(00\)00950-2](http://doi.org/10.1016/S0304-3940(00)00950-2)

Zimmer, L., Hembert, S., Durand, G., Breton, P., Guilloteau, D., Besnard, J. C., & Chalon, S. (1998). Chronic n-3 polyunsaturated fatty acid diet-deficiency acts on dopamine metabolism in the rat frontal cortex: a microdialysis study. *Neuroscience Letters*, 240(3), 177–81. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9502233>

Zuckerman, M. (1988). Sensation seeking and behavior disorders. *Archives of General Psychiatry*, 45(5), 502–4. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3358647>

Zuckerman, M. (2007). The sensation seeking scale V (SSS-V): Still reliable and valid. *Personality and Individual Differences*, 43(5), 1303–1305. <http://doi.org/10.1016/j.paid.2007.03.021>

