

Artículo de Revisión

Correlación de la impulsividad y el trastorno por consumo de alcohol: el rompecabezas de un circuito neural

Correlation of impulsivity and alcohol consumption disorder: the puzzle of a neural circuit

Mateos-Moreno Alejandro¹, Sánchez-Zavaleta Viridiana¹, Martínez-Díaz Jorge A¹, Herrera-Covarrubias Deissy², Rojas-Durán Fausto², Aranda-Abreu Gonzalo E², Manzo-Denes Jorge², Coria-Ávila Genaro A², Hernández-Aguilar María Elena^{2*}.

¹Doctorado en investigaciones cerebrales. Universidad Veracruzana, Veracruz, México. ²Centro en investigaciones cerebrales. Universidad Veracruzana, Veracruz, México.

Recibido: 07 de julio de 2018

Aceptado: 15 de diciembre de 2018

Puedes encontrar este artículo en: www.uv.mx/eneurobiologia/vols/2018/22/22.html

Resumen

El trastorno por consumo de alcohol (TCA) es una enfermedad derivada de la ingesta excesiva y prolongada de esta sustancia, con efectos negativos a nivel cognitivo. Durante muchos años se ha estudiado la etiología de la dependencia al alcohol y se ha encontrado que la impulsividad es uno de sus rasgos más distintivos, una característica cognitiva que no solo predispone al consumo de sustancias, sino que puede crear un efecto inverso. La presente revisión tiene como objetivo dar a conocer la forma como se interrelacionan estos dos factores (dependencia e impulsividad) y trata de explicar cuáles son las estructuras del cerebro implicadas en dicho proceso. Asimismo, se abordan aspectos moleculares, genéticos o epigenéticos que generan cambios en un circuito cerebral extremadamente complejo, dando lugar a la aparición de conductas negativas, tales como la impulsividad hacia la ingesta de alcohol.

Palabras clave: Impulsividad, Alcohol, Trastorno por consumo de alcohol.

Abstract

The disorder by alcohol consumption is a disease that integrates the dependence of alcohol and the excessive use of this with negative cognitive repercussions. For many years the etiology of this dependence has been studied, impulsivity being the most distinctive feature. It has been reported that this behavioral characteristic not only influences to alcohol consumption but can be inverse. Because of this, present review details how these two factors are interrelated, but also describes how they are involved in alterations on specialized structures of the brain, and also analyzed molecular aspects, as well as genetic or epigenetic bases that underlined on this circuit.

Keywords: Impulsivity, Alcohol, Disorder by alcohol consumption.

* Correspondencia: Hernández-Aguilar María Elena. Av. Médicos y Odontólogos s/n, Unidad del Bosque, Xalapa, Veracruz, México. C.P. 91010, Tel: 52 (228) 8 418900 ext. 16307. E-mail: elenahernandez@uv.mx

Este es un artículo de libre acceso distribuido bajo los términos de la licencia de Creative Commons, (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>), que permite el uso no comercial, distribución y reproducción en algún medio, siempre que la obra original sea debidamente citada.



1. Introducción

La impulsividad ha sido descrita como un “conjunto de conductas que son ejecutadas sin premeditación, de forma apresurada y que generan resultados indeseables”.¹ Ante la sospecha de este tipo de personalidad, la aplicación de un sencillo cuestionario –como la escala de Barratt– puede ayudar a determinar su presencia.^{2,3} Existe evidencia de la estrecha relación entre la ejecución de una conducta impulsiva, incluyendo el desorden de personalidad antisocial, con el posterior consumo de alcohol,^{4,6} es este comportamiento el que más se vincula como agente predictor de la dependencia de esta sustancia.^{7,9} Es por ello que, en los últimos años, la palabra impulsividad ha sido sustituida por la de desinhibición, haciendo referencia a la pérdida del control cognitivo ante la presencia de estímulos no deseados.¹⁰ El trastorno por consumo de alcohol (TCA), o dependencia al alcohol, es una enfermedad sumamente compleja en la que conductas como la planificación, la solución de conflictos o la facultad inhibitoria se ven modificadas como producto de la alteración cognitiva.¹¹

En estudios recientes se ha reportado que la ingesta de alcohol puede afectar la toma de decisiones, producir la aparición de conductas impulsivas al inducir cambios en las respuestas de seguimiento de signos (condicionamiento), evidenciando que esta sustancia provoca respuestas negativas en quienes la consumen.¹² Además, se ha encontrado que la conducta de desinhibición no solo motiva al consumo de alcohol, sino que de manera inversa fortalece la conducta de impulsividad, creando un círculo bastante complicado.¹³ Es por ello, que la presente revisión tiene como objetivo explicar la correlación entre el comportamiento impulsivo, la motivación y el fortalecimiento del consumo de alcohol desde dos perspectivas: 1) Desde un punto de vista conductual (tomando en cuenta algunos criterios de diagnóstico sobre el TCA incluidos en el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales: DSM-5) y 2) a partir de un análisis estructural, molecular y/o genético, con la finalidad de comprender cómo se modifica el “neurocircuito” que da lugar a la aparición de cambios cognitivos que fortalecen conductas de consumo de sustancias, específicamente, de alcohol.

2. Métodos

La recopilación de información se llevó a cabo en la base de datos de PubMed, utilizando 100 artículos aproximadamente, de los cuales fueron citados solo 55. Se consultaron revisiones y artículos originales que establecen de forma directa una relación entre la impulsividad y los cambios cognitivos ligados al consumo de alcohol, o de forma recíproca. Las palabras clave utilizadas fueron: impulsividad, consumo de alcohol, trastorno por consumo de alcohol, alcoholismo, dependencia al alcohol. Todos aquellos artículos que no trataran de dicha relación o que no la sugirieran fueron excluidos.

3. La impulsividad y la concepción subjetiva al alcohol

De manera muy general, la impulsividad (término usado comúnmente en psicología) hace referencia a una respuesta cognitiva inesperada, rápida y desmedida que un individuo presenta ante un estímulo externo o interno –que puede resultarle amenazante sin haber realizado un análisis previo sobre las posibles consecuencias de su actuación.⁴ Se sabe que esta respuesta conductual está altamente vinculada a pacientes dependientes del consumo de alcohol, debido a que experimentan una mayor respuesta subjetiva a estímulos “hedónicos y recompensantes”, lo que los lleva a tener más predisposición al consumo.¹⁴ En los jóvenes, por ejemplo, satisfacer sus expectativas sexuales puede llevarlos a consumir diversas sustancias psicoactivas, entre las que se encuentra el alcohol.¹⁵ Es decir, que la búsqueda de sensaciones placenteras puede ir de la mano con el aumento de la desinhibición o la impulsividad, un rasgo importante que debería ser tomado en cuenta en los diversos cuestionarios o estudios sobre el riesgo de consumo de alcohol.

4. Cambios estructurales del cerebro en la relación impulsividad-dependencia al alcohol

El cerebro es uno de los órganos que más tarda en desarrollarse y madurar y está constituido por diversas estructuras. Se divide en dos hemisferios –derecho e izquierdo– y en varios lóbulos, de los cuales el frontal es el más grande (al menos en nuestra especie). En esta última estructura se localiza la corteza prefrontal y es ahí donde se integra la información proveniente de otras partes del cerebro así como aquella proveniente de nuestro entorno; es decir, influye y se ve influenciada por una gran cantidad de información proveniente de diversos sitios del cerebro. Aquí se procesa el pensamiento abstracto, la autoconciencia y la planificación, y tiene un papel importante en el control de la conducta adaptativa, la personalidad, la cognición e, incluso, en el establecimiento de la personalidad de los individuos.¹⁶ Para

realizar todas estas funciones, la corteza prefrontal tiene conexiones con otras regiones de la corteza y, al interior, con el sistema límbico, los ganglios basales, el hipocampo y el tálamo. Los circuitos que se requieren para realizar las uniones de la corteza prefrontal son tres: 1) corteza orbitofrontal (controla las respuestas sociales), 2) corteza dorsolateral (procesa la información cognitiva), y 3) corteza ventromedial (se vincula con la percepción, las emociones y la motivación). Debido a su importancia y a las funciones que realiza, las lesiones en esta estructura podrían manifestarse de las siguientes maneras: dificultad para aprender nueva información, torpeza motora, pérdida de habilidades motoras, rigidez al caminar y alteraciones en la comunicación, así como comportamiento impulsivo, del que podría derivarse una mayor predisposición al consumo de alcohol (Fig.1).^{17,18}

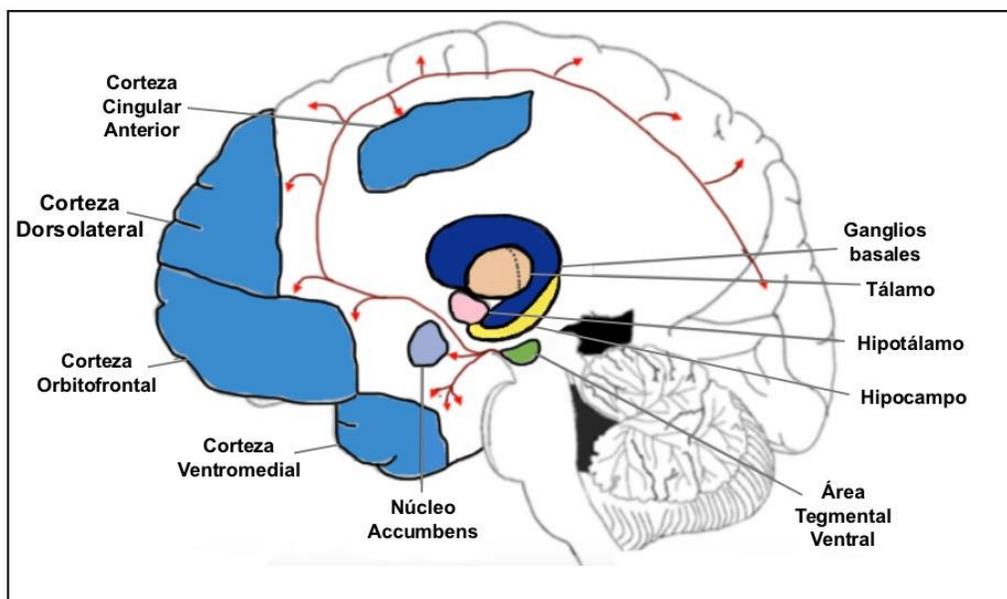


Figura 1 Para tomar decisiones ejecutivas a través de la corteza prefrontal (marcadas en color azul), el cerebro requiere de la participación de otras estructuras mediante el intercambio de información en el sistema mesolímbico dopaminérgico (marcadas con flechas desde el área tegmental ventral-corteza cerebral o área tegmental ventral-núcleo accumbens), así como de ganglios basales, tálamo e hipotálamo, por lo que si alguna de estas estructuras falla alteraría dicho circuito y por lo tanto la toma de decisiones.

La conducta impulsiva no hace referencia a un comportamiento fenotípico normal, sino más bien a una serie de alteraciones en diversas estructuras del cerebro que no se han descrito en su totalidad, además, se desconoce en qué condiciones se están produciendo estos cambios. Por ello, resulta de gran relevancia estudiar estas alteraciones a fin de analizar su efecto sobre esta habilidad cognitiva y entender por qué la ingesta de alcohol induce la repetición de consumo.

Estudios comparativos utilizando técnicas de resonancia magnética funcional entre sujetos que nunca han consumido alcohol y aquellos que lo hacen moderadamente, evidenciaron que los segundos, aun cuando tienen control sobre su consumo, presentan menor volumen de materia gris (VMG) tanto en la corteza medial-prefrontal como en la corteza orbitofrontal, así como aumento de la escala de impulsividad; sugiriendo que corren mayor riesgo a desarrollar dependencia al alcohol.¹⁹ De igual forma se ha descrito disminución del volumen de la corteza cingulada anterior dorsal, prefrontal medial y orbitofrontal, y en el sistema mesocorticolímbico y putamen en sujetos impulsivos, lo que trae como consecuencia que la toma de decisiones ejecutivas y de los circuitos de recompensas cerebral dopaminérgico no sean adecuados.^{20,21} Por otra parte, en pacientes impulsivos que ya son dependientes del consumo de alcohol se ha identificado aumento de la activación neuronal en la corteza premotora dorsal, la cual es responsable de restringir movimientos motores impulsivos. Dicho de otro modo, la dependencia por consumo de alcohol no solo favorece la presencia de conductas impulsivas, sino que inhibe el control motor al momento de su ingesta, disminuyendo la habilidad cognitiva para restringir los movimientos indeseados. Atendiendo a lo anterior, el modafinilo (fármaco neuroestimulante noradrenérgico) proporciona una alternativa farmacológica para evitar el consumo de alcohol al reforzar la respuesta inhibitoria y activar el área motora suplementaria.²²⁻²⁴

Con relación a la impulsividad y el consumo de alcohol con el fin de socializar, se ha reportado que en mujeres con baja impulsividad y mayor expectativa de consumir alcohol, el área de la ínsula posterior derecha es menor. En condiciones normales la función de esta estructura se relaciona con el deseo consciente o necesidad de consumir alimento o alguna droga, como el alcohol, y por lo tanto es de fundamental importancia para tratar de explicar o predecir un comportamiento dinámico social, lo que permitiría ser utilizado como un “marcador” en la predisposición a consumir alcohol. Por otro lado, resultados obtenidos a partir de análisis realizados tanto en hombres como en mujeres con respecto a su expectativa de consumo de alcohol e impulsividad, muestran disminución del volumen en el tálamo izquierdo. Esta estructura tiene la función de integrar la información sensorial y dirigirla hacia la corteza, por lo que sus alteraciones podrían ser un fenotipo neural a tomar en cuenta en un análisis de riesgo de dependencia de consumo de alcohol, aunado a un mayor grado de impulsividad. Adicionalmente, se observaron diferencias sobre el control inhibitorio de consumo de alcohol entre hombres y mujeres, en el caso de estas últimas hay un menor control sobre la ingesta de alcohol con respecto al sexo masculino (Test de “AUDIT”, utilizado para detectar consumos de riesgo y dependencia alcohólica), evidenciando que el sexo femenino tiene mayor vulnerabilidad a sufrir una dependencia al alcohol.^{25,26}

5. Cambios moleculares y epigenéticos en la relación impulsividad-dependencia al alcohol

Los estudios reportados durante los últimos años acerca de las alteraciones estructurales, nos otorgan parámetros importantes que enfatizan la importancia de enlazar el rasgo cognitivo de impulsividad con el riesgo de consumo de alcohol, y nos conducen a analizar los cambios moleculares, así como el origen genético de la variedad de los neurocircuitos involucrados.

Existen reportes que indican que cuando una mujer consume alcohol durante las etapas críticas de la gestación ocasiona alteraciones moleculares en estructuras cerebrales específicas, lo cual se refleja posteriormente en la aparición de conductas impulsivas de su progeñie. Estudios realizados en roedores han reportado que la exposición al alcohol entre los ocho y los 20 días de gestación induce reducción en la actividad neuronal del sistema mesolímbico dopaminérgico del área tegmental ventral (VTA) pero también se ha reportado una baja en la actividad de las neuronas del núcleo accumbens (estructura relacionada con la integración motora y la motivación).²⁷ La importancia de esta alteración se debe a que esta estructura envía proyecciones hacia la vía mesocortical y mesolímbica –que es el sitio donde se modulan las respuestas de recompensa– por lo que su alteración conduce al desarrollo de conductas impulsivas. Este tipo de conductas pueden ser revertidas mediante el uso de fármacos como el metilfenidato (narcótico de Clase II que pertenece a la misma clasificación que la cocaína, la morfina y las anfetaminas) y la anfetamina (por disminución de la sensibilidad de autorreceptores a dopamina en el VTA), que generalmente son usados para tratar el Trastorno de Déficit de Atención con Hiperactividad (también conocido como ADHD, por sus siglas en inglés).²⁸⁻²⁹ Asimismo, otros estudios utilizando el mismo modelo de exposición prenatal al alcohol en roedores, indican que este grupo presentó características de hiperactividad, impulsividad y disminución de los niveles de dopamina en el VTA, conductas que se revirtieron al usar el fármaco metilfenidato. Al analizar los niveles de dopamina en el núcleo accumbens se encontró que estos fueron significativamente más altos en los sujetos con pre-exposición al alcohol, lo que sugiere la existencia de cambios en las proyecciones neurales del VTA hacia el núcleo accumbens, o a una regulación a la baja de los receptores a dopamina tipo D1 y D2, o a una caída en la sensibilización de los receptores presinápticos o a una respuesta compensatoria por parte de

las neuronas dopaminérgicas del VTA e, incluso, podría tener efectos sobre la liberación del neurotransmisor GABA, ocasionando un bloqueo en la proyección que ejerce esta estructura sobre otras regiones cerebrales.³⁰ Independientemente del mecanismo y las estructuras involucradas, la información que estos experimentos arrojan es que el uso de este fármaco, podría ser usado como una herramienta terapéutica para aquellos hijos provenientes de madres que ingirieron alcohol constantemente durante la gestación.³¹

Resultados similares también se han obtenido en humanos. Se ha reportado que infantes expuestos prenatalmente al alcohol presentan altos índices de impulsividad, y alteraciones cognitivas que se reflejan en una menor fluidez verbal, menor capacidad en la memoria de trabajo viso-espacial y reducido control ejecutivo.³² Al parecer, esto implica alteraciones en el funcionamiento de las neuronas dopaminérgicas y del sistema de recompensa, lo que explicaría los rasgos de impulsividad encontrados en este estudio, aunque no los cambios de fluidez verbal y memoria visoespacial registrados.

También es necesario considerar que los circuitos de recompensa relacionados en el control de la impulsividad y el consumo de alcohol, pueden ser tratados con aripipazol (antipsicótico y antagonista dopaminérgico de segunda generación), ya que reduce la intención al consumo de alcohol en sujetos clasificados como de bajo autocontrol e incrementa la latencia al consumo de esta sustancia en aquellos sujetos con mayor rasgo de impulsividad. También puede usarse el fármaco N-oleil-fosfatidiletanolamina, cuyo efecto disminuye el número de respuestas impulsivas y la intención del consumo de alcohol al incrementar los niveles de dopamina en el estriado, como respuesta a la activación del nervio vago.³³⁻³⁵ Sin embargo, aún es necesario profundizar más sobre estos fenómenos y realizar análisis moleculares en estructuras como el área de Broca, lugar en el que se procesa el lenguaje, y el hipocampo, que interviene en funciones de memoria y manejo del espacio.

Otro aspecto que es necesario abordar es el relacionado con los factores genéticos o epigenéticos, sobre los que se ha reportado que podrían promover la aparición de conductas impulsivas en sujetos tendientes a ellas y al consumo del alcohol, razones por las que resulta de vital importancia considerarlos a la hora de seleccionar un tratamiento. Por ejemplo, sujetos excesivamente impulsivos expresan el receptor TLR4 (se manifiesta cotidianamente en células del sistema inmune) en las neuronas dopaminérgicas del VTA, lo que induce a que se eleven los niveles de dopamina en respuesta al aumento de la enzima tirosina hidroxilasa (TH); sin embargo, esta respuesta se puede evitar mediante la administración de vectores que suprimen la expresión de este receptor.³⁶ También se sabe que la ingesta de alcohol se relaciona con la presencia de polimorfismos en el gen del receptor a opioides tipo μ "OPRM1", por lo que una estrategia que ha sido usada para controlar el consumo de alcohol implica el uso del antagonista naloxona, que ayuda a modular la actividad dopaminérgica en los circuitos de recompensa y, por lo tanto, de las conductas cognitivas.³⁷⁻³⁹

Asimismo, desde hace algunos años, se sabe que el ácido gamma-aminobutírico (GABA: neurotransmisor inhibitorio por excelencia) también es un regulador importante de la actividad dopaminérgica neuronal en el sistema de recompensas.⁴⁰ El sistema GABAérgico, específicamente mediado por la activación de receptores a GABA tipo A, participan en la regulación de las respuestas impulsivas de forma indirecta⁴¹ y en la corteza cingulada anterior el receptor a GABA A tiene menor afinidad por su ligando en aquellos sujetos que son altamente impulsivos, por lo tanto, su respuesta es menor.⁴²⁻⁴⁶ Es por ello que la aplicación de agonistas en la corteza prefrontal para este tipo de receptor, o la estimulación de la producción de GABA en el núcleo accumbens, incrementan el número de respuestas cognitivas y producen decremento en la impulsividad en este tipo de sujetos.

Por otro lado, en estudios *post mortem* realizados en cerebros de sujetos que consumían alcohol se encontraron cambios alélicos en el gen GABRA2, que codifica para la subunidad α GABA A (rs279858) asociando al sistema GABAérgico con la dependencia al alcohol, por lo que la pérdida de la funcionalidad de este receptor parece estar vinculada con el desarrollo de la predisposición.⁴⁷

También se ha descrito que infantes roedores que presentan conductas impulsivas por efecto del estrés al ser separados de la madre y que además consumieron altas cantidades de alcohol, la administración del fármaco antalarmina, ligando de la subunidad alfa-2 del receptor a GABA A y antagonista del receptor del factor liberador de corticotropina (CRF1) en la corteza prefrontal medial y la amígdala central, reduce estas conductas.^{48,49}

Por otra parte, se han reportado polimorfismos en el gen que codifica para el transportador vesicular de monoaminas (VMAT1 rs1390938 G/A; Thr136Ile), implicado en el transporte por el axón de dopamina, noradrenalina y serotonina en el sistema nervioso (SN). Los pacientes que presentan mutaciones en este gen muestran cambios de estado de ánimo, mayor impulsividad, y subsecuentemente un mayor riesgo hacia la dependencia al consumo de alcohol. Una de las explicaciones es que este sistema está involucrado en la recaptación de neurotransmisores, principalmente serotonina, por lo cual actividades anormales en este transportador son primordiales sobre la modulación sináptica y por lo tanto sobre el control de las conductas impulsivas.^{50,51} De igual modo, se sabe que pacientes que son portadores del gen HTR2B Q20* (codifica para el receptor de serotonina HTR2B) presentan conductas agresivas y con altos índices de impulsividad y bajo los influjos del alcohol estas conductas se recrudecen. Estos estudios remarcan la importancia de la señalización de estos neurotransmisores en la modulación de la conducta impulsiva y en la dependencia al consumo de alcohol.^{51,52}

6. Impulsividad como diana conductual en la prevención de recaída a la ingesta de alcohol

Un rasgo importante que ha tenido un papel sobresaliente durante los últimos años como agente predictor de una recaída en el consumo de alcohol ha sido justamente la impulsividad.⁵³ Se sabe que pacientes dependientes del consumo de alcohol, presentan alteraciones sobre la función cortical prefrontal, particularmente en la corteza prefrontal medial ventral (vmPFC) y reducida liberación de Glicina, llevando a una disminución de las funciones ejecutivas a nivel de la corteza. Se ha reportado que el uso de ALX5407 (fármaco inhibidor de la recaptura de glicina) reduce las conductas impulsivas, mostrando menor probabilidad de recaída en la ingesta descontrolada de alcohol y mejora sobre la capacidad en la toma de decisiones.^{54,55}

Este último apartado destaca la importancia de considerar el control de la impulsividad no solo para la prevención del consumo de alcohol en sujetos cuya personalidad presenta este rasgo, sino también en quienes ya han desarrollado una dependencia de consumo de alcohol.

7. Conclusiones

Esta revisión es resultado de una búsqueda detallada cuyo objetivo es comprender el rompecabezas de neurocircuitos implicados en la relación impulsividad-consumo de alcohol o, de forma contraria, así como los daños evidentes que se presentan a partir del trastorno por consumo de alcohol. Dichos neurocircuitos, según lo analizado, parecen señalar –en primera instancia– alteraciones en el sistema de recompensa mesolímbico-dopaminérgico (como reforzador al proporcionar una valencia de ganancia subjetiva) y, por otra parte, cambios en el control ejecutivo de las decisiones a nivel de corteza prefrontal (y su inminente papel sobre la inhibición a la hora de ejercer una acción ya sea cognitiva o motora).

Todo ello, así como las bases moleculares y epigenéticas descritas (que parecieran recaer en los dos principales sistemas implicados), nos permiten hacer énfasis en los siguientes puntos que son primordiales a considerar: a) una terapia individual estructurada en el historial del paciente; b) emplear cuestionarios para evaluar conductas impulsivas (los cuales deben ser reforzados de acuerdo a la literatura actual); c) analizar la posibilidad de realizar perfiles genéticos en la población, y d) utilizar debidamente la farmacología para evitar futuras recaídas.

Dichas sugerencias, fueron construidas considerando la impulsividad como centro de análisis, por lo que la observación de dicho rasgo tendría que ser usado en la actualidad como una herramienta básica y sencilla para prevenir el consumo de alcohol en una población en riesgo.

8. Agradecimientos

Beca CONACyT (AMM / 595375). Al Doctorado de Investigaciones Cerebrales (No. 003236). Al cuerpo Académico de Neurociencias (UV-CA-28) y Neuroquímica (UV-CA-304). A la M. en P. y C. Elizabeth Vázquez Narváez por la revisión del manuscrito.

9. Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

10. Referencias

1. Evenden J. Varieties of impulsivity. *Psychopharmacology*. 1999 146: 348-361.
2. Barratt E. Anxiety and Impulsiveness Related to Psychomotor Efficiency. *PERCEPT MOTOR SKILL*. 1959 9: 191-198.
3. Patton J, Stanford M, Barratt E. Factor structure of the barratt impulsiveness

- scale. *J CLIN PSYCHOL.* 1995 51: 768-774.
4. Dick D, Smith G, Olausson P, Mitchell S, Leeman R, O'Malley S, Sher K. Understanding the construct of impulsivity and its relationship to alcohol use disorders. *ADDICT BIOL.* 2010 15: 217-226.
 5. Sher K, Trull T. Personality and disinhibitory psychopathology: Alcoholism and antisocial personality disorder. *J ABNORM PSYCHOL.* 1994 103: 92-102.
 6. Verdejo-García A, Lawrence A, Clark L. Impulsivity as a vulnerability marker for substance-use disorders: Review of findings from high-risk research, problem gamblers and genetic association studies. *Neurosci Biobehav Rev.* 2008 32: 777-810.
 7. Congdon E, Canli T. The Endophenotype of Impulsivity: Reaching Consilience Through Behavioral, Genetic, and Neuroimaging Approaches. *Behav Cogn Neurosci Rev.* 2005 4: 262-281.
 8. Littlefield A, Stevens A, Sher K. Impulsivity and Alcohol Involvement: Multiple, Distinct Constructs and Processes. *Curr Addict Rep.* 2013 1: 33-40.
 9. Rubio G, Jiménez M, Rodríguez-Jiménez R, Martínez I, Ávila C, Ferre F, Jiménez-Arriero MA, Ponce G, Palomo T. The Role of Behavioral Impulsivity in the Development of Alcohol Dependence: A 4-Year Follow-Up Study. *Alcohol Clin Exp Res.* 2008 32: 1681-1687.
 10. Aron A. The Neural Basis of Inhibition in Cognitive Control. *Neuroscientist.* 2007 13: 214-228.
 11. Stephan R, Alhassoon O, Allen K, Wollman S, Hall M, Thomas W, Gamboa JM, Kimmel C, Stem M, Sari C, Dalenberg CJ, Sorg SF, Grant I. Meta-analyses of clinical neuropsychological tests of executive dysfunction and impulsivity in alcohol use disorder. *AM J DRUG ALCOHOL AB.* 2016 43: 24-43.
 12. Spoelder M, Flores Dourojeanni J, de Git K, Baars A, Lesscher H, Vanderschuren L. Individual differences in voluntary alcohol intake in rats: relationship with impulsivity, decision making and Pavlovian conditioned approach. *Psychopharmacology.* 2017 234: 2177-2196.
 13. De Wit H. Impulsivity as a determinant and consequence of drug use: a review of underlying processes. *Addict Biol.* 2008 14: 22-31.
 14. Westman J, Bujarski S, Ray L. Impulsivity Moderates Subjective Responses to Alcohol in Alcohol-Dependent Individuals. *Alcohol Alcohol.* 2017 52: 249-255
 15. Banks D, Zapolski T. Impulsivity and Problem Drinking in College: Examining the Mediating Role of Sex-Related Alcohol Expectancies and Alcohol Use at Sex. *Subst Use Misuse.* 2017 52: 992-1002.
 16. Kandel, E.R; Schwartz, J. H; Jessell, T.M. *Principios de Neurociencia.* Madrid: McGraw-Hill
 17. Pineda, D. La función ejecutiva y sus trastornos. En: *RevNeurolog.* 2001 8:764
 18. Erdozain, A. M., Morentin, B., Bedford, L., King, E., Tooth, D., Brewer, C., ... & Callado, L. F. Alcohol-related brain damage in humans. *PLoS One,* 2014 9: e93586.
 19. Asensio S, Morales J, Senabre I, Romero M, Beltran M, Flores-Bellver, Barcia JM, Romero FJ. Magnetic resonance imaging structural alterations in brain of alcohol abusers and its association with impulsivity. *Addict Biol.* 2015 21: 962-971.
 20. Wang J, Fan Y, Dong Y, Ma M, Ma Y, Dong Y, Niu Y, Jiang Y, Wang H, Wang Z, Wu L, Sun H, Cui C. Alterations in Brain

- Structure and Functional Connectivity in Alcohol Dependent Patients and Possible Association with Impulsivity. *PLoS One*. 2016 11:e0161956.
21. Gröpper S, Spengler S, Stuke H, Gawron C, Parnack J, Gutwinski S, Wiers CE, Bermpohi F. Behavioral impulsivity mediates the relationship between decreased frontal gray matter volume and harmful alcohol drinking: A voxel-based morphometry study. *J Psychiat Res*. 2016 83: 16-23.
 22. Duque J, Labruna L, Verset S, Olivier E, Ivry R. Dissociating the Role of Prefrontal and Premotor Cortices in Controlling Inhibitory Mechanisms during Motor Preparation. *J Neurosci*. 2012 32: 806-816.
 23. Weafer J, Dziedzic M, Eiler II W, Oberlin B, Wang Y, Kareken D. Associations between regional brain physiology and trait impulsivity, motor inhibition, and impaired control over drinking. *Psychiat Res-Neuroim*. 2015 233: 81-87.
 24. Petry N. Substance abuse, pathological gambling, and impulsiveness. *Drug Alcohol Depend*. 2001 63: 29-38.
 25. Weafer J, De Arcangelis J, de Wit H. Sex Differences in Behavioral Impulsivity in At-Risk and Non-Risk Drinkers. *Front Psychiatry*. 2015 6: 72.
 26. Ide J, Zhornitsky S, Hu S, Zhang S, Krystal J, Li C. Sex differences in the interacting roles of impulsivity and positive alcohol expectancy in problem drinking: A structural brain imaging study. *NeuroImage Clin*. 2017 14: 750-759.
 27. Gutman A, Taha S. Acute ethanol effects on neural encoding of reward size and delay in the nucleus accumbens. *J Neurophysiol*. 2016 116: 1175-1188.
 28. Choong K. Methylphenidate Restores Ventral Tegmental Area Dopamine Neuron Activity in Prenatal Ethanol-Exposed Rats by Augmenting Dopamine Neurotransmission. *J Pharmacol Exp Ther*. 2004 309: 444-451.
 29. Wang J, Haj-Dahmane S, Shen R. Effects of Prenatal Ethanol Exposure on the Excitability of Ventral Tegmental Area Dopamine Neurons in Vitro. *J Pharmacol Exp Ther*. 2006 319: 857-863.
 30. Xu C, Shen, R.Y. Amphetamine normalizes the electrical activity of dopamine neurons in the ventral tegmental area following prenatal ethanol exposure. *J Pharmacol Exp Ther*. 2001 297: 746-752.
 31. Muñoz-Villegas P, Rodríguez V, Giordano M, Juárez J. Risk-taking, locomotor activity and dopamine levels in the nucleus accumbens and medial prefrontal cortex in male rats treated prenatally with alcohol. *Pharmacol Biochem Behav*. 2017 153: 88-96.
 32. Furtado E, Roriz S. Inattention and impulsivity associated with prenatal alcohol exposure in a prospective cohort study with 11-years-old Brazilian children. *Eur Child & Adolesc Psychiatry*. 2016 25: 1327-1335.
 33. Martinotti G, Orsolini L, Fornaro M, Vecchiotti R, De Berardis D, Iasevoli F, Torrens M, Di Giannantonio M. Aripiprazole for relapse prevention and craving in alcohol use disorder: current evidence and future perspectives. *Expert Opin on Investig Drugs*. 2016 25: 719-728.
 34. Anton R, Schacht J, Voronin K, Randall P. Aripiprazole Suppression of Drinking in a Clinical Laboratory Paradigm: Influence of Impulsivity and Self-Control. *Alcohol Clin Exp Res*. 2017 41: 1370-1380.
 35. Van Kooten M, Veldhuizen M, de Araujo I, O'Malley S, Small D. Fatty acid amide supplementation decreases impulsivity in

- young adult heavy drinkers. *Physiol Behav.* 2016 155: 131-140.
36. Aurelian L, Warnock K, Balan I, Puche A, June H. TLR4 signaling in VTA dopaminergic neurons regulates impulsivity through tyrosine hydroxylase modulation. *Transl Psychiatry.* 2016 6: e815-e815.
 37. Pfeifer P, Sariyar M, Eggermann T, Zerres K, Vernaleken I, Tüscher O, Fehr C. Alcohol Consumption in Healthy OPRM1 Allele Carriers and Its Association with Impulsive Behavior. *Alcohol Alcohol.* 2015 50: 379-384.
 38. Leriche M, Méndez M. El Alcoholismo: papel del receptor opioide U en los procesos neurales de reforzamiento. *Salud Ment.* 2001 24:1-2.
 39. Wiskerke J, Schetters D, van Es I, van Mourik Y, den Hollander B, Schoffelmeer A, Pattij T. μ -Opioid Receptors in the Nucleus Accumbens Shell Region Mediate the Effects of Amphetamine on Inhibitory Control But Not Impulsive Choice. *J Neurosci.* 2011 31: 262-272.
 40. Stokes P, Myers J, Kalk N, Watson B, Erritzoe D, Wilson S et al, Cunningham VJ, Riano-Barros D, Hammers A, Turkheimer FE, Nutt DJ, Lingford-Hughes AR.. Acute increases in synaptic GABA detectable in the living human brain: A [11 C]Ro15-4513 PET study. *NeuroImage.* 2014 99: 158-165.
 41. Enoch M. The role of GABAA receptors in the development of alcoholism. *Pharmacol Biochem Behav.* 2008 90: 95-104.
 42. Caprioli D, Sawiak S, Merlo E, Theobald D, Spoelder M, Jupp B, Voon B, Carpenter TA, Everitt BJ, Robbins TW, Dalley JW. Gamma Aminobutyric Acidergic and Neuronal Structural Markers in the Nucleus Accumbens Core Underlie Trait-like Impulsive Behavior. *Biol Psychiatry.* 2014 75: 115-123.
 43. Jupp B, Caprioli D, Saigal N, Reverte I, Shrestha S, Cumming P, Everitt BJ, Robbins TW, Dalley JW. Dopaminergic and GABAergic markers of impulsivity in rats: evidence for anatomical localisation in ventral striatum and prefrontal cortex. *Eur J Neurosci.* 2013 37: 1519-1528.
 44. Paine T, Slipp L, Carlezon W. Schizophrenia-Like Attentional Deficits Following Blockade of Prefrontal Cortex GABAA Receptors. *Neuropsychopharmacology.* 2011 36: 1703-1713.
 45. Murphy E, Fernando A, Urcelay G, Robinson E, Mar A, Theobald D, Dalley JW, Robbins TW. Impulsive behaviour induced by both NMDA receptor antagonism and GABAA receptor activation in rat ventromedial prefrontal cortex. *Psychopharmacology.* 2011 219: 401-410.
 46. Hayes D, Jupp B, Sawiak S, Merlo E, Caprioli D, Dalley J. Brain γ -aminobutyric acid: a neglected role in impulsivity. *Eur J Neurosci.* 2014 39: 1921-1932.
 47. Lieberman R, Kranzler H, Joshi P, Shin D, Covault J. GABRA2 Alcohol Dependence Risk Allele is Associated with Reduced Expression of Chromosome 4p12 GABAA Subunit Genes in Human Neural Cultures. *Alcoholism: Clin Exp Res.* 2015 39: 1654-1664.
 48. Gondré-Lewis M, Warnock K, Wang H, June H, Bell K, Rabe H, Tiruveedhula VV, Cook J, Lüddens H, Aurelian L, June HL. Early life stress is a risk factor for excessive alcohol drinking and impulsivity in adults and is mediated via a CRF/GABA mechanism. *Stress.* 2016 19: 235-247.
 49. Nie Z. Ethanol Augments GABAergic Transmission in the Central Amygdala via

- CRF1 Receptors. *Science*. 2004 30: 1512-1514.
50. Lohoff F, Hodge R, Narasimhan S, Nall A, Ferraro T, Mickey B, Heitzeg M, Langenecker S, Zubieta J, Rogdan R, Nikolova Y, Drabant E, Hariri A, Brevilacqua L, Goldman D, Doyle G. Functional genetic variants in the vesicular monoamine transporter 1 modulate emotion processing. *Mol Psychiatry*. 2013;19(1):129-139.
51. Vaht M, Kiive E, Veidebaum T, Harro J. A Functional Vesicular Monoamine Transporter 1 (VMAT1) Gene Variant Is Associated with Affect and the Prevalence of Anxiety, Affective, and Alcohol Use Disorders in a Longitudinal Population-Representative Birth Cohort Study. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2016 19: pyw013.
52. Bevilacqua L, Doly S, Kaprio J, Yuan Q, Tikkanen R, Paunio T, Zhou Z, Wedenoja J, Maroteaux L, Díaz S, Belmer A, Hodgkinson C, Dell'osso L, Suvisaari J, Coccaro E, Rose R, Peltonen L, Virkkunen M, Goldman D. A population-specific HTR2B stop codon predisposes to severe impulsivity. *Nature*. 2010 468: 1061-1066.
53. Tikkanen R, Tiihonen J, Rautiainen M, Paunio T, Bevilacqua L, Panarsky R, Goldman D, Virkkunen M. Impulsive alcohol-related risk-behavior and emotional dysregulation among individuals with a serotonin 2B receptor stop codon. *Transl Psychiatry*. 2015 5: e681-e681.
54. Rupp C, Beck J, Heinz A, Kemmler G, Manz S, Tempel K, Fleischhacker W. Impulsivity and Alcohol Dependence Treatment Completion: Is There a Neurocognitive Risk Factor at Treatment Entry?. *Alcohol Clin Exp Res*. 2015 40: 152-160.
55. Irimia C, Buczynski M, Natividad L, Laredo S, Avalos N, Parsons L. Dysregulated
- Glycine Signaling Contributes to Increased Impulsivity during Protracted Alcohol Abstinence. *J Neurosci*. 2017 37: 1853-1861.