

Diferencias entre craving, priming e impulsividad en los trastornos por consumo de alcohol. Utilidad clínica del nalmefeno.

J. Gibert Rahola

CTA ARCA Cádiz; Dpto. de Neurociencias, Facultad de Medicina, Universidad de Cádiz; Ciber del Área de Salud Mental, CIBERSAM.

Email address: juan.gibert@uca.es

1. Introducción

En el campo de las adicciones se han producido una serie de cambios conceptuales y nosológicos que, en algunos casos, pueden desconcertar al médico que está en contacto directo con el paciente e, incluso, pueden tener consecuencias prácticas. Uno de estos casos es el que se refiere a las personas que consumen alcohol en exceso.

El primer cambio que debemos aceptar es en la terminología, pero también es conceptual. Actualmente, debemos incluir a todas las personas que consumen alcohol en exceso, sean dependientes o no, en un mismo grupo nosológico que denominaremos **Trastornos por Consumo de Alcohol (TCA)**. A partir de un estudio realizado en una población de 138.100 adultos, se comprobó que, entre las personas que bebían alcohol en exceso, el 90% no cumplían criterios de dependencia al alcohol (1). Por este motivo, cuando nos referimos a personas que tienen problemas debidos a un consumo excesivo de alcohol, el término alcohólico sólo es adecuado si se refiere a los dependientes, por lo que a los consumidores excesivos los agrupamos, dependientes o no, bajo la misma denominación de pacientes con TCA.

En el mismo sentido, con la introducción del DSM-5 (2) y sus diferencias con el DSM-IV (3) debemos adaptarnos a los nuevos tiempos, no sólo en lo que se refiere al cambio de la numeración romana por la árabe, si no por los cambios conceptuales. Podríamos sintetizar estas diferencias en los siguientes puntos (4):

A. Cambia la terminología:

- DSM-IV describe dos trastornos distintos, el abuso del alcohol y la dependencia del alcohol, con criterios específicos para cada uno.
- **DSM-5 integra las dos trastornos del DSM-IV, el abuso del alcohol y la dependencia del alcohol, en un solo trastorno: trastornos por consumo de alcohol (TCA) con las sub-clasificaciones de leves, moderados y severos.**

B. Cambios de umbrales diagnósticos:

- En el DSM-IV, los criterios de diagnóstico de abuso y dependencia eran distintos: cualquiera que cumpla una o más de los criterios de "abuso" en un período de 12 meses se diagnosticaba como "abuso". Con tres o más de los criterios de "dependencia" durante el mismo período de 12 meses se diagnosticaba como "dependencia".
- **En el DSM-5, cualquiera que cumpla dos de los criterios de 11 en el mismo período de 12 meses se diagnostica como un trastorno por consumo de alcohol (TCA). La gravedad de un TCA, leve, moderada o grave, se basa en el número de criterios conocido.**

C. Criterios eliminados y añadidos

- **DSM-5 elimina los problemas legales como criterio y añade *craving* como criterio para un diagnóstico TCA.**
- **DSM-5 modifica algunas de las descripciones de criterios con un lenguaje actualizado.**

El segundo aspecto, en el que hay importantes divergencias, es lo que consideramos “consumo de riesgo” o de “bajo riesgo” (entendamos que no hay riesgo únicamente no se consume). **La OMS recomienda cuantificar la cantidad de alcohol consumido diariamente y semanalmente utilizando a las UBE (Unidad de Bebida Estándar) como unidad de medida y que corresponden a 10 gramos de alcohol puro. Además, propone un modelo cuantitativo para la construcción de la historia natural del consumo de bebidas alcohólicas, en el que se acepta como consumo seguro para la salud aquel que no sobrepasa las 21 UBE semanales en el hombre y las 14 en la mujer (5). Sin embargo, el National Institute on Alcohol abuse and Alcoholism (NIAAA) recomienda que el consumo no sobrepase 14 unidades semanales los hombres (máximo 4 en un día descontar de las 14) y 7 las mujeres (3 en un día a descontar de las 7) (6), valores que hacemos nuestros.**

2. Efectos de las drogas

El efecto agudo de las drogas se explica por las alteraciones de la transmisión sináptica que producen una vez que llegan al cerebro, pero los efectos agudos no explican los procesos de adicción.

La adicción produce cambios en la estructura y funciones cerebrales (adaptación a la droga) de manera que los cambios moleculares y celulares en ciertas neuronas alteran el funcionamiento de determinados circuitos neuronales. Esto produce cambios del comportamiento que se manifiestan como adicciones, por lo que podríamos considerar que la adicción es una forma de plasticidad neuronal inducida (7).

El hecho que la vulnerabilidad a las recaídas persista tras años de abstinencia implica que la adicción se debe a tres factores fundamentales como son:

- ***los cambios a largo plazo en la función cerebral como consecuencia de una agresión farmacológica (uso repetido de la droga),***
- ***la predisposición genética y***
- ***las asociaciones con el entorno realizadas con el uso de la droga (aprendizaje) (7).***

El aspecto diferencial en el campo de las adicciones, tanto en la clínica como en el desarrollo de modelos animales de adicción, es que la toma de una determinada droga potencialmente adictiva no significa que esta persona se vuelva adicta a ella (8). Es decir, la mera autoadministración de un fármaco, por una persona o por un animal, no es equivalente a la adicción (9). La búsqueda de drogas y el consumo de drogas en el adicto puede implicar factores que son cualitativamente diferentes de las que motivan el consumo de drogas en el no adicto.

El problema de la adicción incluye específicamente:

(a) el proceso por el cual el comportamiento de consumo de drogas, en algunas personas, se convierte en patrones compulsivos de búsqueda y consumo de drogas a

expensas de otras actividades, y

(b) la incapacidad de cesar el consumo de drogas, es decir, el problema de las recaídas (9).

Lo que caracteriza a las adicciones es que sólo algunas personas se convierten en adictos tras tomar de forma continua una droga, mientras que otros pueden tomarla sin caer en la adicción. Los **factores genéticos** representan aproximadamente el 50% de esta variabilidad individual en la susceptibilidad a la adicción, y se ha demostrado este grado de *heredabilidad* para todas las principales drogas adictivas (estimulantes, opiáceos, alcohol, nicotina y cannabinoides) (10). El otro 50% del riesgo para la adicción se debe a una **serie de factores ambientales** que se producen a lo largo de toda la vida y que **interactúan con la genética** del individuo y hacen, en mayor o menor medida, que sea vulnerable a la adicción (11).

En una monografía publicada anteriormente por nosotros (4), en un apartado dedicado a emociones y adicciones, nos referíamos a Koob (1997) (12) que propone que las drogas de abuso provocan emociones intensas que, al romper la homeostasis y, por lo tanto, producen un estado hedónico alostático que ha sido considerado clave para la etiología y el mantenimiento de la fisiopatología de la adicción. Este autor (13) propone que **las adicciones serían un modelo de desregulación emocional y las define como un trastorno crónico y recurrente caracterizado por:**

1) compulsión a buscar y tomar drogas,

2) pérdida de control sobre su consumo y

3) aparición de un estado emocional negativo (disforia, ansiedad e irritabilidad) que define un síndrome de abstinencia motivacional cuando no se puede acceder a la droga.

El uso ocasional, limitado y/o recreacional de una sustancia es clínicamente distinto del consumo progresivo, pérdida del control sobre su consumo y la aparición de un comportamiento compulsivo de búsqueda de la sustancia que caracterizan a la adicción.

Otra propuesta de este mismo autor (13) es que la adicción consta de un ciclo con tres etapas: *ingesta excesiva (en el caso del alcohol) / intoxicación, abstinencia / afecto negativo y preocupación / anticipación* que se van agravando con el tiempo e implican cambios alostáticos (mantenimiento de la estabilidad a través del cambio) en los sistemas cerebrales de recompensa del estrés. **En este proceso alostático participarían dos tipos primarios de refuerzo, refuerzo positivo y refuerzo negativo. El refuerzo positivo se define como el proceso por el cual un estímulo aumenta la probabilidad de una respuesta; refuerzo negativo se define como el proceso por el que la eliminación de un estímulo aversivo (o estado aversivo en el caso de la adicción) aumenta la probabilidad de una respuesta.**

3. CRAVING

Ante un paciente con un trastorno por consumo de alcohol (TCA) deberemos valorar varios aspectos: el *craving y la impulsividad*, a los que se les ha añadido últimamente el *priming*, conceptos muy parecidos pero no superponibles.

Durante los últimos 20 años se ha considerado al **craving** como una de las características

esenciales de los procesos adictivos (14). La introducción de tratamientos enfocados al **craving** (15) y los avances sobre su neurobiología (16) han incrementado el interés por este mecanismo.

Del inglés “great or eager desire; yearning”: gran deseo, desear mucho, desear imperativamente, desear con urgencia; anhelo. Palabra anterior al primer milenio derivaría del inglés medio “craven” (cobarde), del viejo inglés “crafian” y parecido al antiguo nórdico “krefja” para exigir, reclamar. Según el diccionario Webster, “an intense, urgent, or abnormal desire or longing” (deseo o anhelo intenso, urgente o anormal).

Se conoce como craving aquella conducta marcada por la necesidad irresistible de consumo de sustancias y la falta de control sobre el mismo, asentada sobre una base neuroquímica ubicada en las vías cortico-límbicas, que forman parte del circuito de recompensa cerebral (17). Craving sería la sensación subjetiva de deseo o necesidad de beber o consumir otras drogas y se puede manifestar a través de síntomas motivacionales, cognitivos, emocionales, conductuales y puede responder al tratamiento con determinados fármacos (18).

Aunque por consenso se ha definido al *craving* como un estado emocional y motivacional de sentimientos subjetivos de deseo o necesidad de consumir sustancias psicoactivas, como dicen Iraurgi y Corcuera (19), en el concepto de *craving* se incluyen acepciones como “querencia” o “apetencia” por re-experimentar los efectos de una droga, fuerte “deseo” subjetivo, deseo o “ansia” irresistible, pensamiento o “requerimiento obsesivo”, “búsqueda de alivio” ante las sensaciones de un síndrome de abstinencia, “incentivo motivacional” para la auto-administración de drogas, “expectativas” hacia los efectos positivos o “proceso cognitivo no automático”. Si en *craving* se incluyen tal diversidad de acepciones, debemos considerarlo como un concepto polisémico, y ante la dificultad de encontrar un término homólogo en castellano, es lógico que se prefiera utilizar el término inglés *craving*. También es importante señalar que en la evolución del concepto de *craving* se ha intentado diferenciar de impulso (urge) de manera que el impulso sería la consecuencia instrumental del *craving*, o sea, la intención conductual de verse implicado en una conducta de consumo. Así, el objetivo del impulso sería la reducción del estado que lo ha instigado, es decir, del *craving* (19).

Existirían cuatro tipos de craving (19):

- 1. Respuesta a los síntomas de abstinencia: el craving toma la forma de ‘necesidad de sentirse bien de nuevo’ (refuerzo negativo, alivio de síntomas de abstinencia).***
- 2. Respuesta a la falta de placer: es una forma de «automedicación» para aquellos momentos en que el individuo se encuentra aburrido, decaído o no tiene habilidades para afrontar distintas actividades (búsqueda de refuerzo positivo).***
- 3. Respuesta condicionada a las señales asociadas a la sustancia. Estos estímulos son capaces de inducir craving de forma automática.***
- 4. Respuesta a los deseos hedónicos. Los pacientes experimentan en ocasiones el inicio del craving cuando desean aumentar una experiencia positiva. En su historia de consumo han desarrollado comportamientos (p.ej.: sexo y droga) con gran nivel de satisfacción, la posibilidad de repetir tales experiencias puede precipitar el craving (procesos de condicionamiento).***

En relación al tiempo, el craving puede aparecer en distintos momentos del proceso

adictivo (20):

- 1. Uso reforzado, aparecería durante la fase de consumo y desaparecería al abandonarlo.**
- 2. Interoceptivo, aparecería en el mes posterior al cese del consumo y se desencadenaría por síntomas corporales o pensamientos.**
- 3. Encubierto, hasta dos meses después del cese del consumo y caracterizado por inquietud y un sentido falso de confianza de que ya no se desea la droga.**
- 4. Condicionado a señales externas e internas, permanecería hasta dos años después del cese del consumo y estaría desencadenado por estímulos externos (señales visuales, olfativas, sonidos) e internos (pensamientos, sensaciones).**

Se han desarrollado diversos modelos teóricos para el estudio del *craving*, y los más aceptados son: (a) modelos basados en las Teorías del Condicionamiento, (b) modelos cognitivos, (c) modelos fenomenológicos, (d) modelo de sensibilización del incentivo, (e) modelo de regulación homeostática y (f) modelo de regulación tónico/ fásica del sistema dopaminérgico. Aunque hay coincidencias y divergencias entre los distintos modelos, un **aspecto importante aceptado por casi todos los modelos, es la implicación de los estados afectivos en el consumo, tanto positivos como negativos, atribuyendo al craving características motivacionales.**

Se ha sugerido que el alcohol deteriora nuestra capacidad de controlar nuestro comportamiento y que puede aumentar el riesgo de beber más (por ejemplo, bebida compulsiva) (21). Sin embargo, otro mecanismo clave es el *priming*, concepto que implica que el consumo moderado (~ 0.6 g / kg de alcohol) puede aumentar el *craving* y la conducta de bebida (22, 23), y puede estar asociada con el consumo nocivo (por ejemplo, atracones) (24).

Aunque habitualmente entendemos como *craving* la experiencia subjetiva de deseo intenso de consumir, o de necesidad imperiosa de auto-administrarse una determinada sustancia adictiva (25) y que su intensidad está relacionada con la evolución y el pronóstico del paciente (26), el concepto de *craving* ha estado y está sometido a una continua controversia hasta el extremo que en el año 2000 el US National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism patrocinó un taller monográfico sobre el tema que fue publicado en un suplemento de la revista *Addiction*. La forma de conceptualizar el *craving* influye sobre la forma de medirlo, entender su papel en los comportamientos adictivos así como para su tratamiento y la predicción de la respuesta (26).

Se considera un fenómeno psicobiológico que está influido por múltiples aspectos motivacionales, situacionales, emocionales, cognitivos, conductuales y de personalidad (18). El craving es uno de los síntomas clave en las conductas adictivas y se considera que la intensidad del craving está relacionada con la evolución y el pronóstico del paciente (27, 28).

Asimismo, el craving puede ser útil para medir diferencias individuales que predicen la causa por la cual algunos individuos, en determinadas circunstancias, tendrán dificultades para controlar sus comportamientos adictivos o serán propensos a las recaídas, mientras que otros no lo harán (26).

La ICD-10 describe el craving como "un fuerte deseo o sentimiento de compulsión para tomar la sustancia (29). Según Koob (30), craving puede tener varios significados, pero puede definirse como "el deseo de los efectos de una sustancia psicoactiva experimentados previamente. El deseo puede convertirse en irresistible y puede aumentar en presencia tanto de señales internas como externas, en particular si se percibe que se puede disponer de ella (31, 32). Otra definición de craving más específica para el alcohol es "el deseo de beber alcohol superpuesta a un estado afectivo negativo o la memoria de los agradables efectos gratificantes del alcohol superpuestos a un estado afectivo negativo". Si bien estas definiciones no representan de ninguna manera el consenso con otras disciplinas, proporcionan un marco por el cual para guiar el desarrollo de modelos animales para diferentes elementos de craving.

El craving está considerado uno de los obstáculos más importantes para la recuperación de los pacientes alcohólicos y uno de los factores que más contribuyen a la cronicidad de la dependencia. Se ha demostrado que el craving es fundamental para entender el mantenimiento de la conducta adictiva en aquellos pacientes que se mantienen en consumo activo y también en la recaída de pacientes que estaban abstinentes (33). Además, existe una correlación positiva y significativa entre la respuesta a estímulos condicionados por el alcohol y la intensidad de la dependencia (34) y entre el craving y la intensidad de la dependencia (35).

Para el clínico es muy importante poder tener una medida objetiva del craving ya que así podrá, junto con otros parámetros, evaluar la gravedad de la dependencia del alcohol de un paciente y determinar cuál es mejor tratamiento para un paciente determinado. Por otra parte, la utilización de escalas simples y fiables nos permitirá controlar la evolución y eficacia del tratamiento (36).

En muchos estudios se ha utilizado la evaluación del craving como indicador de la eficacia del tratamiento (37). Sin embargo, de acuerdo con el DSM-5, se considera que el craving sería una sola dimensión del diagnóstico junto con criterios de dependencia existentes (38).

3.1. EMCA (Escala Multidimensional de Craving de Alcohol) (18):

La Escala Multidimensional de Craving de Alcohol ha sido validado en España en 2004 por Guardia et al. Dicha escala consta de 12 ítems cuya puntuación oscila entre 1 y 5 puntos. Mide el deseo de consumir y la desinhibición respecto a las conductas adoptadas para beber alcohol. Utilizamos esta escala por su facilidad de aplicación y por su fiabilidad.

Según la interpretación de las puntuaciones, nosotros tomaremos como referencia los puntos de corte para una muestra global. Consta de 12 ítems que se puntúan del 1 al 5 desde "Muy de acuerdo" al "Muy en desacuerdo".

La corrección se realiza sumando las puntuaciones de los ítems correspondientes a cada factor medido. De esta manera se obtiene una puntuación para cada factor y otra puntuación global:

$$\text{Deseo de beber} = I_1 + I_2 + I_3 + I_5 + I_6 + I_7 + I_8 + I_9 + I_{10} + I_{11}$$

$$\text{Desinhibición conductual} = 12 - (I_4 + I_{12})$$

4. PRIMING

El priming es el deseo de continuar consumiendo tras haber tomado una dosis pequeña de una sustancia adictiva o de otras que causen el mismo efecto sobre el sistema de recompensa cerebral. Históricamente, el priming por una dosis de fármaco se explicó a través modelos de refuerzo negativo; se asumió que la dosis de priming provocaría unos efectos similares al síndrome de abstinencia lo que induciría a tomar nuevamente la droga con el fin de aliviar el estado aversivo (40). Más recientemente, se ha propuesto que las señales relacionadas con la droga, entre las que están la dosis inicial o de priming, disparan estados motivacionales apetitivos produciendo respuestas condicionadas, entre las que está el continuar tomando la droga (41).

Para entender bien lo que es el *priming* aconsejamos leer el artículo de Harriet de Wit (42) en el que describen su investigaciones sobre este fenómeno en el que *la ingestión de una pequeña dosis de un fármaco por una persona que ya tiene experiencia con la misma produce, a menudo, un breve aumento del deseo por la droga*. Este fenómeno lo demostraron en varios estudios mediante la administración de una pequeña dosis de alcohol a bebedores sociales.

El fenómeno del *priming* se ha demostrado en diversas especies animales y con diversas drogas (23), pero el *priming* con una dosis de alcohol se ha estudiado en un grupo de alcohólicos con un elevado grado de dependencia: *una elevada precarga (150 ml) de vodka aumentó la velocidad con la que se consumió la siguiente bebida alcohólica en comparación con una precarga mucho menor* (15 ml) (43).

El pico de tiempo para el *priming* difiere dependiendo del tipo de droga. Por otra parte, los resultados también son distintos dependiendo de la cantidad de la precarga; cuanto menor es la dosis, más rápidamente se produce el priming pero también disminuye rápidamente (44, 45). En el caso del alcohol, también hay datos contradictorios cuando los efectos del *priming* se producen después de la precarga. Rankin et al. (46) observaron de que el deseo de beber alcohol alcanzó un máximo a los 30 minutos después de dos dosis administradas en alcohólicos. Por el contrario, el *craving* para el alcohol alcanzó su máximo a los 60 minutos después de la precarga en bebedores sociales (22).

Los estímulos condicionados son los que disparan este deseo, provocando la pérdida de control y ansia por consumir, reinstaurándose el mismo patrón que la persona realizaba antes de la abstinencia. *El sustrato neurobiológico implicado en el priming es la vía mesotelencefálica dopaminérgica, que constituye una parte del sistema de recompensa cerebral (47).*

El consumo de riesgo se ha asociado con la asunción de riesgos y los efectos de *priming* del alcohol, aunque no había estudios que relacionaran directamente la asunción de riesgos con el *priming*. En un estudio en el que se utilizó The Balloon Analogue Risk Task (BART), medida comportamental de asunción de riesgos que estaría asociada con la conducta de bebida, Rose et al. (48) observaron que *el consumo de alcohol aumentaba tanto el priming como la asunción de riesgos. Estos resultados sugieren que los*

bebedores sociales susceptibles de asumir riesgos por causa del alcohol son más propensos de beber excesivamente debido al aumento del priming.

Tanto las señales y como el estrés asociado con las drogas pueden activar este sistema a través de los circuitos neuronales de la corteza prefrontal y la amígdala a través de la activación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal. La dopamina desencadenaría la recaída y un comportamiento de búsqueda de drogas mediante la estimulación de los receptores D2 que inhiben el AMP en las neuronas del núcleo accumbens. Por el contrario, los agonistas de los receptores D1 previenen las recaídas, posiblemente a través de la saciedad de las vías de recompensa. Es posible que la neuroadaptación crónica en las vías de señalización de los receptores de dopamina en el núcleo accumbens causados por el consumo de drogas pueda producir tolerancia a los efectos gratificantes de la estimulación de los receptores D1, lo que lleva a un aumento de la ingesta de drogas durante su autoadministración. Por el contrario, estos mismos procesos de neuroadaptación aumentarían el craving al potenciar las señales mediadas por el receptor D2 durante la abstinencia (47).

Resumiendo, las diferencias conceptuales entre craving y priming serían:

- **Craving:** deseo o ansias de beber tras un periodo de abstinencia o sin necesidad de consumo previo.
- **Priming:** intenso deseo de continuar bebiendo tras la ingesta de una pequeña cantidad e alcohol.

5. Impulsividad

La impulsividad se define como una tendencia a responder de forma rápida, no planificada y sin tener en cuenta las consecuencias de esa conducta (49, 50). Esta tendencia a responder de manera impulsiva puede formar parte de un rasgo estable de la personalidad (51) o ser un estado transitorio derivado, por ejemplo, del consumo de sustancias, trastornos psiquiátricos, enfermedades médicas o tratamientos farmacológicos como agonistas dopaminérgicos (52, 53).

El rasgo impulsivo es una predisposición, no necesariamente observable conductualmente, que se mantiene estable en el tiempo. Por el contrario, la impulsividad de estado engloba las variaciones transitorias en los niveles de impulsividad que son dependientes de cambios ambientales o biológicos (54).

La relación entre conductas adictivas e impulsividad ha sido bien documentada (55, 56). Sin embargo, la impulsividad es un amplio constructo que cubre varios aspectos (por ejemplo, asunción de riesgos, control de la inhibición, descuento por demora (disminución del valor de la recompensa) que pueden estar relacionados de forma diferente con la conducta de bebida. Con el fin de entender mejor los mecanismos subyacentes a dicha conducta de beber, es importante identificar cuál de estos aspectos de la impulsividad son los más relevantes (48). Por ejemplo, los bebedores de riesgo presentan mayor descuento en el retraso de las recompensas y mayor alteración del control inhibitorio (57, 58, 59), mientras que ingesta de dosis agudas de alcohol puede afectar el control inhibitorio en bebedores sociales (23). Además, consumo excesivo de

alcohol se asocia con incrementos de los comportamientos de riesgo, incluyendo el sexo sin protección en estudiantes universitarios (60), mientras que los bebedores dependientes muestran alteración del control inhibitorio en una serie de tareas (61). En conjunto, estos hallazgos sugieren que el alcohol aumenta el comportamiento impulsivo; sin embargo, existiría una relación de causalidad recíproca entre el consumo y las distintas facetas de la impulsividad.

El craving y la impulsividad se asocian con mayores tasas de recaída y peor pronóstico en pacientes con un trastorno por uso de sustancias, pero la relación entre ambos no ha sido prácticamente estudiada en el campo de los trastornos por consumo de alcohol. Los individuos con trastorno por dependencia alcohólica muestran mayor craving y mayor reactividad física que los controles sanos frente a estímulos relacionados con el alcohol (62).

La relación entre trastornos de impulsividad y consumo de alcohol se ha establecido en estudios de corte longitudinales y transversales (63). Estos estudios han utilizado frecuentemente cuestionarios auto-aplicados que han proporcionado información valiosa sobre la impulsividad como rasgo. Pero se ha argumentado que puede que estas medidas no sean las más apropiadas para estudiar los modelos biológicos de impulsividad ya que son subjetivas, miden una característica relativamente estable y, por lo tanto, no pueden estar directamente relacionados con los modelos biológicos de impulsividad (64).

Los bebedores excesivos severos y que padecen dependencia alcohólica obtienen puntuaciones más altas en la impulsividad que los bebedores moderados (65) y que los controles sanos (66, 67, 68). Por otro lado, puede ser que el consumo excesivo de alcohol exacerbe las características impulsivas del individuo (69). Scaife y Duka han demostrado (70) que el consumo excesivo de alcohol está relacionado con la disfunción de la corteza prefrontal en jóvenes que tienen un patrón de consumo episódico excesivo de alcohol (binge drinking).

El estudio realizado por Shin, Hong y Jeon en 2012 (71), mostró que la urgencia y la ***búsqueda de sensaciones estaban fuertemente relacionadas con todas las variables de consumo de alcohol. Individuos con altos niveles de urgencia y de búsqueda de sensaciones consumen mayores cantidades de alcohol y padecen más problemas relacionados con el alcohol y son más propensos a emborracharse que aquellos individuos con niveles más bajos de urgencia y de búsqueda de sensaciones (72, 73, 71).***

5.1. Escala de Impulsividad de Estado (EIE):

Como dicen Iribarren et al., (54) la impulsividad puede abordarse desde una perspectiva de rasgo o estado. ***El rasgo impulsivo es una predisposición -no necesariamente observable conductualmente- que es estable en el tiempo. Por el contrario, la impulsividad estado, engloba las variaciones transitorias en los niveles de impulsividad que son dependientes de cambios ambientales o biológicos.*** La Escala de Impulsividad de Estado ha sido validada en España en 2011 (54) Dicha escala consta de 20 ítems y se caracteriza porque es ***una escala descriptiva de la impulsividad como estado, recogiendo tres tipos de impulsividad: gratificación, automatismo y atencional.***

La corrección se realiza sumando las puntuaciones de las preguntas correspondientes a cada ítem. De esta manera se obtiene una puntuación para cada factor y una puntuación

global. A mayor puntuación, mayor impulsividad; para que la impulsividad total sea significativa debe ser >17 en hombres y >14 en mujeres.

La EIE es una nueva escala clínica, validada en población española, que permite medir la conducta impulsiva como estado pudiendo utilizarse en ámbitos clínicos y de investigación. Consideramos a esta escala como la más apropiada para determinar la impulsividad en los pacientes con dependencia alcohólica con el fin de establecer las pautas terapéuticas.

6. Relación entre craving e impulsividad.

El pobre control de los impulsos y el déficit en la toma de decisiones, desempeñan un papel clave en el desarrollo y la persistencia de los trastornos por consumo de sustancias en general y la dependencia del alcohol, en particular, (74, 75, 76). Los niveles elevados de rasgos de impulsividad están relacionados con mayores tasas de recaída en pacientes dependientes del alcohol (77). Además, en estudios realizados por Rubio et al. (68), el bajo rendimiento en una tarea conductual que medía la inhibición de la respuesta, predijo el desarrollo de la dependencia del alcohol en una muestra bebedores sociales. En el desarrollo de la dependencia del alcohol, no sólo es importante la disminución del control de los impulsos, sino también el aumento de la relevancia motivacional del alcohol y los estímulos relacionados con el alcohol.

Wiers et al. (78) propusieron un modelo de desarrollo de conductas adictivas en adolescentes específico para el alcohol. El modelo propone que la conducta adictiva para el alcohol se desarrolla como resultado de un desequilibrio entre dos sistemas: uno apetitivo, sistema que se sensibiliza con el uso repetido del alcohol, y un sistema ejecutivo regulador que no está completamente desarrollado en los adolescentes y que se ve comprometido por la exposición al alcohol. La autorregulación depende fundamentalmente de dos factores: la capacidad y la motivación para regular la tendencia de respuesta apetitiva. El aspecto motivacional es a menudo todavía débil en adolescentes con consumo excesivo de alcohol, que, por lo general, no reconocen que su consumo de alcohol sea problemático. La motivación para regular el uso se desarrolla frecuentemente años más tarde, después de que el individuo se ha encontrado con graves problemas relacionados con el alcohol. Por desgracia, en ese momento el cambio de comportamiento se hace más difícil debido a diversas adaptaciones neurocognitivas debidas al consumo excesivo de alcohol.

Franken (79) propuso un modelo integrado que explica el ansia y la recaída en las personas por el mecanismo psicológico de "sesgo atencional" y proporciona los mecanismos neuropsicofarmacológicos de este sesgo. Según este modelo, los procesos cognitivos median entre los estímulos producido por las drogas y la respuesta del sujeto a estos estímulos y la respuestas comportamentales posteriores (por ejemplo, el uso de drogas, las recaídas). Según este modelo, un estímulo condicionado por drogas produce un aumento en los niveles de dopamina en el circuito cortico-estriatal, especialmente en la circunvolución cingulada anterior, amígdala y núcleo accumbens, que a su vez sirve para llamar la atención del sujeto hacia estímulos percibidos relacionados con drogas. Este proceso tiene como consecuencia la preparación motora y un estado de hiperatención hacia estímulos relacionados con la droga que, en definitiva, favorecen aún más el ansia y la recaída. De todo ello queda claro que el aumento del *craving* aumenta la posibilidad de recaídas en comparación con la disminución del mismo (80, 81, 82). En

resumen, tanto la impulsividad como el *craving* deben ser considerados como factores que pueden influir en el curso de los trastornos por consumo de alcohol y en la recaída después de la abstinencia.

Aunque en un principio se intentó separar la influencia de la impulsividad y del *craving*, actualmente se está prestando mucha atención a la relación entre estos dos fenómenos. Hay estudios que demuestran su relación en individuos dependientes de la cocaína, metanfetamina, fumadores, en hombres con dependencia del alcohol y en otras circunstancias (83). En conjunto, estos resultados indican que las personas con una impulsividad elevada experimentan más *craving*, independientemente del tipo de droga que sea.

En un estudio publicado en 2013, Joos et al., (83) realizaron un interesante estudio partiendo de la hipótesis de que la impulsividad y el *craving* se asocian con altas tasas de recaídas y un peor pronóstico en los pacientes con un trastorno por uso de sustancias, aunque la relación entre estos dos fenómenos no se ha tenido en cuenta en el campo de la dependencia al alcohol. El objetivo primario de este estudio fue investigar la relación entre las diferentes dimensiones de la impulsividad y las diferentes formas de *craving* auto-reportado. Además, se investigó la influencia de la severidad de la dependencia del alcohol en la impulsividad, *craving* y la relación entre ambos. Se investigaron los niveles de impulsividad y de *craving* en 87 pacientes dependientes del alcohol abstinentes utilizando un diversos cuestionarios autoaplicados y medidas conductuales de impulsividad. También se midió el consumo de alcohol. Los resultados obtenidos muestran que las puntuaciones más altas de *craving* emocional se relacionaron significativamente con mayor impulsividad (Escala de Impulsividad de Barratt, versión 11) y a una mayor impulsividad cognitiva. Además, los análisis exploratorios sugieren que estas relaciones son más intensas en pacientes con dependencia severa en comparación con los pacientes con menor nivel de dependencia. No se encontraron relaciones significativas entre el *craving* emocional e impulsividad motora o retraso en el descuento y entre deseo obsesivo compulsivo y las medidas de impulsividad. Los autores concluyen que el deseo emocional está relacionado con la impulsividad auto-reportada y la impulsividad cognoscitiva. Estas relaciones parecen ser más fuertes en pacientes con dependencia alcohólica severa.

El *craving* inducido por señales es un fenómeno bien conocido en el alcoholismo. Sin embargo, no todos los pacientes dependientes del alcohol muestran la misma reactividad a las señales asociadas al alcohol. Factores de personalidad como los rasgos de impulsividad pueden ser responsables de las diferencias individuales en dicha reactividad modulando su intensidad. Papachristou et al (84) plantearon un estudio con el objetivo de investigar los efectos de la inhibición de la respuesta y del rasgo impulsividad en el *craving* inducido por señales asociadas al alcohol en bebedores dependientes. La exposición al alcohol se produjo en un bar-restaurant real cerca de las instalaciones de la clínica, y los participantes fueron expuestos a señales reales relacionadas con alcohol. Los pacientes dependientes experimentaron mayor *craving* por el alcohol cuando fueron expuestos a señales asociadas frente a señales neutras. Además, tanto la inhibición de la respuesta como el rasgo impulsividad predijeron el *craving* inducido por las señales asociadas al alcohol. El rasgo impulsividad predijo tanto el *craving* absoluto en el restaurante como el aumento del *craving* asociado a las señales durante toda la exposición a dichas señales asociadas al alcohol, mientras que la inhibición de respuesta

sólo predijo el *craving* absoluto. Los resultados implican claramente tanto el rasgo impulsividad y la inhibición de la respuesta en la modulación del *craving* inducido por señales asociadas al alcohol.

7. Neurobiología del *craving*, priming e impulsividad

Los efectos agudos y crónicos del alcohol son muy diferentes ya que la administración aguda aumenta la liberación de DA en el sistema mesolímbico, pero a diferencia de la mayoría de las otras drogas adictivas, el alcohol carece de un "receptor" específico en el cerebro (85). En cambio, los efectos de la ingesta de alcohol sobre la liberación de DA pueden ser el resultado de un efecto directo sobre el disparo de las neuronas DA en el ATV y / o ser mediados a través de interacciones con otros sistemas de señalización, como el glutamato, GABA y serotonina, como así como a través de interacciones con los opioides y cannabinoides.

Sin embargo, la administración o la ingesta crónica y la abstinencia aguda producen cambios adaptativos como son la disminución de la liberación de DA en el sistema mesolímbico y cuerpo estriado así como aumento de la transmisión glutamatérgica (86) y son similares a los que producen dependencia en el caso de otras drogas. Otros cambios, como los relacionados el GABA o con el CRF (que participa en el sistema cerebral de respuesta al estrés), parecen estar relacionados más específicamente con la abstinencia alcohólica aguda. Estos cambios contribuyen a la ansiedad y efectos aversivos que induce la abstinencia al alcohol y pueden persistir durante largos períodos de abstinencia. Con el tiempo, estas adaptaciones pueden tener como consecuencia un aumento de la ansiedad y la sensibilidad al estrés, por lo que la persona dependiente desean beber alcohol con el fin de mejorar estos estados emocionales negativos (88). En esta etapa, el alcohol ya no se ingiere por el refuerzo positivo, sino para evitar el refuerzo negativo. Estos cambios neuroquímicos adaptativos, así como los cambios morfológicos en algunas regiones del cerebro, como CPF y un grupo de estructuras conocidas como la amígdala extendida (núcleo central de la amígdala y el núcleo del lecho de la estría terminal) puede contribuir a las recaídas. Todo ello conduce a un estado de hiperexcitabilidad del SNC que se puede manifestar en forma de síntomas de abstinencia, *craving*, disminución del autocontrol, trastornos del sueño y síntomas psiquiátricos.

En las diferentes etapas propuestas por Koob y Le Moal (1997) (13), la etapa de ingesta excesiva/intoxicación está mediada en gran parte por los ganglios basales, de los que dependen el control motor voluntario, el aprendizaje de procedimientos relacionados con comportamientos o hábitos de rutina y la selección de la acción. La liberación de dopamina y opiáceos en el núcleo accumbens (NAc) está relacionada con las acciones de refuerzo de las drogas y, en consecuencia, las drogas confieren propiedades motivacionales a estímulos previamente neutrales. Este proceso se conoce como asignación de relevancia de estímulos (incentive salience).

La etapa de abstinencia/afecto negativo es más tardía, aunque tal vez ocurra en paralelo. Podría depender de dos procesos: la pérdida de la función de los sistemas de recompensa en el estriado ventral y la puesta en marcha de los sistemas de estrés de la amígdala extendida. A medida que se desarrolla la dependencia, empiezan a participar mediadores cerebrales de estrés como el factor liberador de corticotropina (CRF), la noradrenalina, las dinorfinas (DIN), la hipocretina u orexina y la sustancia P, lo que produce estados aversivos o similares al estrés. La disminución de la función de los neurotransmisores de

recompensa y la participación de los sistemas de estrés cerebrales, al combinarse, proporcionan una potente motivación para el retorno a la búsqueda y consumo de drogas (13).

Por último, la etapa de preocupación/anticipación implica la desregulación del control ejecutivo a través de circuitos de la corteza prefrontal (CPF). Es útil imaginar dos sistemas opuestos. Uno es el sistema de avance (go system), que incluye la corteza cingulada anterior y la CPF dorsolateral y se encarga de la formación de rutinas vía los ganglios basales. El otro es el sistema de parada (stop system), que depende de la CPF ventral y orbitofrontal e inhibe la asignación de relevancia de estímulos dependiente de los ganglios basales y el sistema de estrés de la amígdala extendida. De este modo, en los trastornos por uso de sustancias se altera la toma de decisiones y aparecen deficiencias en el mantenimiento de la información espacial y en la inhibición de la conducta. Estas modificaciones provocan el *craving*. Además de los tipos de *craving* descritos anteriormente, neurobiológicamente se distinguen dos tipos de *craving*: el relacionado con la recompensa (búsqueda inducida por la propia droga o estímulos relacionados) y el de ayuda (búsqueda inducida por un estresante agudo o un estado de estrés). Ambos tipos pueden ser simultáneos a las desregulaciones subcorticales asociadas a la primera y segunda etapa del ciclo y pueden contribuir a las recaídas (13).

Sin embargo, el proceso de dependencia al alcohol parece que el sistema dinorfina/receptores kappa (sistema DIN/ROK) es el que desempeña un papel fundamental (4). La activación de los ROK reduce respuestas sinápticas GABAérgicas mientras que el bloqueo de los ROK las aumenta, lo que indica una actividad tónica endógena de los ROK que suprime la inhibición en el núcleo central de la amígdala (NCA). La DIN disminuye, pero no previene, el aumento de la transmisión GABAérgica inducida por el alcohol, que mientras antagonismo de los ROK bloquea el efecto del alcohol. La conclusión es que la DIN disminuye la transmisión inhibitoria mientras que la activación de los ROK controla tónicamente la actividad neuronal en el NCA (89).

La DIN activa a los ROK en el cerebro y el sistema ROK-DIN modula estados similares a los afectivos. La administración de alcohol regula positivamente la DIN y su precursor prodinorfina así como ARNm de los ROK en el NCA, aumentando también los niveles de prodinorfina en el NAc y la corteza prefrontal. El receptor ROK se expresa en los circuitos cerebrales en los que subyace la compleja integración de la información relacionada con diferentes aspectos de comportamiento como la motivación, afecto negativo y la toma de decisiones. Las alteraciones de la DIN en la amígdala extendida y de la función de los ROK tras la exposición crónica al alcohol se ha demostrado que es la causa de la autoadministración de alcohol durante la abstinencia aguda. Además del consumo excesivo de alcohol y del aumento de afecto negativo, entre otros síntomas de la dependencia del alcohol está la pérdida del control de los impulsos. Dado que a nivel de los circuitos prefrontales hay una alteración de la expresión de DIN y de los ROK que está relacionada con la toma de decisiones y el control de los impulsos tanto en humanos como en roedores dependientes del alcohol, y se ha demostrado que modifican varios sistemas de neurotransmisores asociados con los trastornos del control de impulsos, es posible que la activación de los ROK determine fenotipos impulsivos. La desregulación de la conducta impulsiva por el aumento de la actividad DIN / KOR podría servir para aumentar la vulnerabilidad de la iniciación a la bebida o perpetuar los patrones existentes de abuso excesivo de alcohol y puede aumentar la probabilidad de recaída en las

personas dependientes. Además, la impulsividad mediada KOR tiene implicaciones para numerosos trastornos neuropsiquiátricos (90).

Además de estas alteraciones, se han descrito modificaciones de neurotransmisión serotoninérgica, CRF, cannabinoides, factores de transcripción, CREB, FosB; leptina, adiponectina, resistina, grelina así como la participación de mecanismos epigenéticos (4)

Goldstein y Volkow (27) propusieron un modelo partiendo de la base que la corteza orbitofrontal y la circunvolución cingulada anterior, que son regiones neuroanatómicamente conectadas con las estructuras límbicas, son las áreas corticales frontales con mayor frecuencia se han implicado en la adicción a las drogas. Se activan en sujetos adictos durante la intoxicación, *craving* y atracones, y se desactivan durante la retirada. Estas regiones también están involucrados en funciones cognitivas de orden superior y motivacionales, tales como la capacidad de rastrear, actualizar y modular la importancia de un reforzador como función del contexto y la expectativa y la capacidad de controlar e inhibir respuestas predominantes. Esto implicaría que la adicción implica procesos cognitivos y emocionales regulados corticalmente, lo que da lugar a la sobrevaloración de reforzadores de drogas, la infravaloración de reforzadores alternativos, y los déficit en control inhibitorio para las respuestas de drogas. Estos cambios en la adicción, amplían los conceptos tradicionales de la dependencia de las drogas que hacen hincapié en las respuestas límbicas regulada hacia el placer y la recompensa.

Los estímulos condicionados pueden disparar respuestas automáticas de búsqueda y consumo de alcohol. Solamente un buen funcionamiento de la inhibición de dichas respuestas podría neutralizarlas con éxito. Cuando se produce un deterioro en la inhibición de respuestas impulsivas hay más probabilidades de:

- Empezar a beber (en respuesta a los estímulos condicionados).
- Seguir bebiendo descontroladamente (tras un primer consumo).

En un extenso artículo de revisión publicado recientemente (91) en que se recogen las ponencias de un simposio sobre vías cerebrales implicadas en la recuperación de la dependencia alcohólica, se destacan que se han hecho muchos esfuerzos para entender los mecanismos subyacentes a la dependencia alcohólica pero muy poco para entender los mecanismos neurobiológicos de los que depende recuperarse de esta dependencia. Aunque el número de estudios es limitado, la mayoría de ellos sugieren que la recuperación de la dependencia del alcohol es un proceso dinámico en el que los cambios funcionales y conductuales se asocian con las diferentes etapas de la abstinencia.

La abstinencia del alcohol produce una constelación de síntomas y se asocia con cambios en la regulación génica, actividad neuronal y comportamiento. La recuperación se ha asociado con cambios neuroadaptativos inducidos por el alcohol y recableado de la red cerebral. Sin embargo, no se entiende cómo el mantenimiento de la abstinencia altera la adaptación de circuitos neuronales responsables de la dependencia y cómo modulaciones específicas de estas vías neurales interrumpen la memoria asociada al alcohol, mejoran la recuperación cognitiva y afectar otros parámetros, como la alteración del sueño durante la abstinencia.

Si Koob (12, 13, 17, 30, 32, 87, 88, 89, 91) postula la importancia del afecto negativo asociado con la abstinencia de alcohol y que la búsqueda compulsiva de alcohol

impulsada por los estados emocionales negativos está asociada con la abstinencia de alcohol, hay muchos otros factores relacionados con las recaídas. Sin entrar en detalles que se apartan del objetivo de este artículo, mencionemos que, entre los mecanismos citados y que abren nuevas perspectivas, están los factores neuroinmunológicos (91).

8. Tratamiento específico del *craving* y del *priming*

Nos ceñiremos forzosamente a *craving* y *priming*, ya que no existe ningún fármaco con la indicación aprobada para el tratamiento de la impulsividad, aunque sepamos la eficacia clínica del topiramato.

Además de las intervenciones psicológicas (psicoterapia cognitivo/conductual y terapia de grupo), el tratamiento farmacológico del *craving* y del *priming* se ha centrado, hasta hace poco, en el acamprosato y la naltrexona. Sin embargo, introducción en el mercado del nalmefeno ha supuesto un cambio radical en las perspectivas de estos pacientes, demostrando su eficacia disminuyendo el *craving* como *priming* (92).

Las diferencias entre la naltrexona y el nalmefeno a nivel de receptores opioides, especialmente en lo que se refiere a los receptores kappa, podría ser la responsable de la mayor eficacia del nalmefeno para disminuir el consumo de alcohol cuando el organismo ya ha desarrollado la dependencia al alcohol (4, 93). La ingesta crónica de alcohol produce una sobre-regulación del sistema opioide dinorfina/kappa en las personas que han desarrollado una dependencia y que estaría asociada a una hiperdopaminergia que se correspondería a altos niveles de *craving*. Nalmefeno normalizaría este estado de hiperdopaminergia con lo que disminuiría el *craving* (94).

La introducción del nalmefeno, fármaco antagonista de los receptores y agonista parcial ha representado uno de los avances más importantes en el tratamiento de los trastornos consecuentes al consumo excesivo de alcohol debido a que tiene un mecanismo de acción diferente a la naltrexona, antagonista puro, pero también ha supuesto una cierta revolución al introducir cambios en los objetivos, reducción en el consumo en lugar de la abstinencia, y la forma de administración, a demanda en lugar de administración continua (4, 95, 96, 97, 98).

Su comercialización se aprobó en Europa en febrero del 2013 “para la disminución del consumo de alcohol en pacientes adultos con dependencia al alcohol que presenten un nivel elevado de consumo de alcohol de alto riesgo” lo que supone un cambio de objetivos ya que no se busca la abstinencia sino una disminución del consumo.

Los efectos indeseables más frecuentes detectados en los más de 3.000 pacientes que han participado en los ensayos clínicos han sido náuseas, mareos, insomnio y dolor de cabeza. Sin embargo, la mayoría de ellos fueron leves o moderados, asociado con el inicio del tratamiento, y de corta duración. Se reportó algún estado confusional y, en raras ocasiones, alucinaciones y disociación. El porcentaje de interrupción del tratamiento fue ligeramente superior en los grupos de nalmefeno que en los grupos de placebo. No se observó ninguna diferencia en cuanto a los eventos adversos graves.

En la visita inicial, se deben evaluar el estado clínico, especialmente el nivel de *craving* (se puede utilizar la escala EMCA que es de fácil aplicación), la dependencia del alcohol y el nivel de consumo de alcohol del paciente. Por lo tanto, se debe solicitar al paciente que registre su consumo de alcohol durante aproximadamente dos semanas.

En la siguiente visita, se puede iniciar el tratamiento con nalmefeno en los pacientes que mantienen un nivel de consumo de riesgo alto (NCR), durante este periodo de dos semanas, junto con una intervención psicosocial dirigida a incrementar la adherencia al tratamiento y a reducir el consumo de alcohol.

Durante los ensayos clínicos pivotaes la principal mejoría se observó durante las 4 primeras semanas. Se debe evaluar la respuesta del paciente al tratamiento y la necesidad de mantener farmacoterapia con regularidad (p. ej., mensualmente). El médico debe seguir evaluando la evolución del paciente en cuanto a la reducción del consumo de alcohol, el funcionamiento general, la adherencia al tratamiento y los posibles efectos adversos. Se dispone de datos clínicos para el uso de nalmefeno en condiciones controladas y aleatorizadas para un periodo de 6 a 12 meses. Se recomienda precaución al prescribir nalmefeno durante más de 1 año.

Aunque inicialmente se recomendó utilizar nalmefeno a demanda cuando el paciente perciba un riesgo anticipado de consumo de alcohol, nuestra experiencia nos indica iniciar el tratamiento con medio comprimido durante 10 días para minimizar los efectos indeseables, administrar un comprimido diario por las mañanas durante uno o dos meses y, dependiendo de la evolución del paciente, pasar a tomarlo a demanda. Si el paciente ha empezado a beber alcohol sin haber tomado nalmefeno, el paciente debería tomar un comprimido lo antes posible (93).

La dosis máxima de nalmefeno es un comprimido al día. Nalmefeno se puede tomar con o sin alimentos.

CONCLUSIONES

- *Craving* es una de las características esenciales de los procesos adictivos
- *Craving* sería la sensación subjetiva de deseo o necesidad de beber o consumir otras drogas y se puede manifestar a través de síntomas motivacionales, cognitivos, emocionales, conductuales y puede responder al tratamiento con determinados fármacos.
- *Craving* es uno de los síntomas clave en las conductas adictivas y se considera que la intensidad del *craving* está relacionada con la evolución y el pronóstico del paciente.
- Otra definición de *craving* más específica para el alcohol es "el deseo de beber alcohol superpuesta a un estado afectivo negativo o la memoria de los agradables efectos gratificantes del alcohol superpuestos a un estado afectivo negativo".
- Una de las escalas más fáciles para medir el craving es la EMCA (Escala Multidimensional de *Craving* de Alcohol).
- Ante un paciente con un trastorno por consumo de alcohol (TCA) deberemos valorar otros aspectos además del *craving*: el *priming* y la impulsividad, conceptos parecidos pero no superponibles.
- *Priming* es el deseo de continuar consumiendo tras haber tomado una dosis pequeña de una sustancia adictiva o de otras que causen el mismo efecto sobre el sistema de recompensa cerebral.

- Los estímulos condicionados son los que disparan este deseo, provocando la pérdida de control y ansia por consumir, reinstaurándose el mismo patrón que la persona realizaba antes de la abstinencia.
- ***El sustrato neurobiológico implicado en el priming es la vía mesotelencefálica dopaminérgica, que constituye una parte del sistema de recompensa cerebral.***
- La impulsividad se define como una tendencia a responder de forma rápida, no planificada y sin tener en cuenta las consecuencias de esa conducta.
- Esta tendencia a responder de manera impulsiva puede formar parte de un rasgo estable de la personalidad o ser un estado transitorio derivado, por ejemplo, del consumo de sustancias, trastornos psiquiátricos, enfermedades médicas o tratamientos farmacológicos como agonistas dopaminérgicos.
- La relación entre conductas adictivas e impulsividad ha sido bien documentada. Sin embargo, la impulsividad es un amplio constructo que cubre varios aspectos (por ejemplo, asunción de riesgos, control de la inhibición, descuento por demora (disminución del valor de la recompensa)) que pueden estar relacionados de forma diferente con la conducta de bebida.
- Los niveles elevados de rasgos de impulsividad están relacionados con mayores tasas de recaída en pacientes dependientes del alcohol.
- Las personas con una impulsividad elevada experimentan más craving, independientemente del tipo de droga que sea.
- La neurobiología de estos procesos está relacionada con circuitos DA mesolímbicos, pero tienen gran importancia otros sistemas de señalización, como el glutamato, GABA y serotonina, como así como a través de interacciones con los opioides y cannabinoides.
- Además de las intervenciones psicológicas (psicoterapia cognitivo/conductual y terapia de grupo), el tratamiento farmacológico actual del *craving* y del *priming* limita a la naltrexona y al nalmefeno.
- Las diferencias entre la naltrexona y el nalmefeno a nivel de receptores opioides, especialmente en lo que se refiere a los receptores kappa, podría ser la responsable de la mayor eficacia del nalmefeno.
- Aunque no hay ningún fármaco comercializado para la impulsividad, el topiramato ha resultado ser de gran utilidad en estos pacientes.
- Nuestra experiencia nos indica iniciar el tratamiento con medio comprimido de nalmefeno durante 10 días para minimizar los efectos indeseables, pasar a un comprimido diario durante uno o dos meses y, dependiendo de la evolución del paciente, pasar a tomarlo a demanda. Si el paciente ha empezado a beber alcohol sin haber tomado nalmefeno, el paciente debería tomar un comprimido lo antes posible.

Conflictos de intereses

El autor ha sido miembro de consejos asesores o ha participado en actividades financiadas por los siguientes laboratorios: Adamed, Almirall, Angelini, Astra Zéneca,

Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Duphar, Glaxo-Smith-Kline, Janssen-Cilag, Lilly, Lündbeck, Menarini, Novartis, Organon, Pfizer, Roche, Rovi, Sandoz, Sanofi, Servier, Syntelabo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Esser MB, Hedden SL, Kanny D, Brewer RD, Gfroerer JC, Naimi TS. Prevalence of alcohol dependence among US adult drinkers, 2009-2011. *Prev Chronic Dis*. 2014 Nov 20; 11: E206: 1-11.
2. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013.
3. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Text Revision), Fourth edition. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.
4. Gibert Rahola, J. Neurobiología de los trastornos por consumo de alcohol (TCA). Nalmefeno como nueva opción terapéutica. *Expert Rev Clin Pharmacol (edición especial en castellano)*. 2015. Julio. 1: 1-26.
5. Rehm, J., Room, M., Monteiro, M., Gmel, G., Graham, K., Rehn, T., Sempos, C.T., Frick, U. y Jernigan, D. Alcohol. In: WHO (ed), Comparative quantification of health risks: Global and regional burden of disease due to selected major risk factors. Ginebra, Organización Mundial de la Salud. 2004.
6. Alcohol and health [página web de Internet]. Bethesda, MD: National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism. Disponible en: <http://www.niaaa.nih.gov/alcohol-health/overview-alcohol-consumption/standard-drink>. Consultado 2 de enero 2015.
7. Nestler EJ. Molecular Biology of Addiction. *Am J of Addictions* 2001; 10: 201-217.
8. Institute Of Medicine Committee On Opportunities In Drug Abuse Research Pathways Of Addiction (Washington, Dc, National Academy Press). 1996.
9. Edwards G. Nomenclature and classification of drug- and alcohol-related problems: a WHO memorandum, *Bulletin of the World Health Organization*, 1981; 59: 225–242.
10. Wang JC, Kapoor M, Goate AM. The genetics of substance dependence. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2012; 13: 241-261.
11. Kandel DB, Yamaguchi K, Klein LC. Testing the gateway hypothesis. *Addiction*. 2006;101: 470-472
12. Koob GF. The dark side of emotion: The addiction perspective. *Eur J Pharmacol*. 2015 Jan 9. pii: S0014-2999 (15)00015-1. doi: 10.1016/j.ejphar.2014.11.044.
13. Koob GF, Le Moal M. Drug abuse: hedonic homeostatic dysregulation. *Science*. 1997 Oct 3;278 (5335): 52-8.
14. Leggio L. Understanding and treating alcohol craving and dependence: Recent pharmacological and neuroendocrinological findings. *Alcohol and Alcoholism*. 2009; 44(4): 341–352.
15. Garbutt JC. Efficacy and tolerability of naltrexone in the management of alcohol dependence. *Current Pharmaceutical Design*. 2010; 16(19): 2091–2097.

16. Heinz A, Beck A, Grusser SM, Grace AA, Wrase J. Identifying the neural circuitry of alcohol craving and relapse vulnerability. *Addiction Biology*. 2009; 14(1):108–118.
17. Koob GF, Roberts AJ, Schulteis G, Parsons LH, Heyser CJ, Hyytiä P, Merlo-Pich E, Weiss F. Neurocircuitry targets in ethanol reward and dependence. *Alcohol Clin Exp Res*. 1998 Feb;22(1):3-9.
18. Guardia Serecigni J, Segura García, Gonzalvo Cirac B, Trujols Albet J, Tejero Pociello A, Suárez González A, Martí Gil A. Estudio de validación de la Escala Multidimensional de Craving de Alcohol. *Med Clin (Barc)* 2004;123(6):211-6
19. Iraurgi I, Corcuera N. Craving: concepto medición y terapéutica. *Revista Norte de Salud mental*, 2008, 32: 9-22.
20. Earley PH. *The cocaine recovery book*. Londres: Sage Publications. 1991.
21. Lane SD, Cherek DR, Pietras CJ, Tcheremissine OV. Alcohol effects on human risk taking. *Psychopharmacol (Berl)* 2004; 172:68–77
22. de Wit H, Chutuape MA. Increased ethanol choice in social drinkers following ethanol preload. *Behav Pharmacol*. 1993 Feb;4(1):29-36.
23. Rose AK, Duka T. Effects of dose and time on the ability of alcohol to prime social drinkers. *Behav Pharmacol*. 2006 Feb;17(1):61-70.
24. Rose AK, Grunsell L. The subjective, rather than the disinhibiting, effects of alcohol are related to binge drinking. *Alcohol Clin Exp Res* 2008; 32:1096–104
25. Tiffany ST, Conklin CA. A cognitive processing model of alcohol craving and compulsive alcohol use. *Addiction*. 2000 Aug;95 Suppl 2:S145-53.
26. Abrams DB. Transdisciplinary concepts and measures of craving: commentary and future directions. *Addiction*. 2000 Aug;95 Suppl 2:S237-46
27. Goldstein RZ, Volkow ND. Drug addiction and its underlying neurobiological basis: neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex. *Am J Psychiatry*. 2002 Oct;159(10):1642-52.
28. Drummond DC, Phillips TS. Alcohol urges in alcohol-dependent drinkers: further validation of the Alcohol Urge Questionnaire in an untreated community clinical population. *Addiction*. 2002 Nov;97(11):1465-72.
29. World Health Organisation. *ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: Diagnostic criteria for research*. Geneva, Switzerland- 1993.
30. Koob GF. Animal models of craving for ethanol. *Addiction*. 2000 Aug;95 Suppl 2:S73-81.
31. Informal Expert Group Meeting On The Craving Mechanism (report no. V.92–54439T) (Geneva, Switzerland, United Nations International Drug Control Programme and World Health Organization). 1992.

32. Markou A, Weiss F, Gold LH, Caine SB, Schulteis G, Koob GF. Animal models of drug craving, *Psychopharmacology*, 1993. 112:163–182.
33. Morgan TJ, Morgenstern J, Blanchard KA, Labouvie E, Bux DA. Development of the OCDS--revised: a measure of alcohol and drug urges with outpatient substance abuse clients. *Psychol Addict Behav*. 2004 Dec;18(4):316-21.
34. Glautier S, Drummond DC. A conditioning approach to the analysis and treatment of drinking problems. *Br Med Bull*. 1994 Jan;50(1):186-99.
35. Drummond DC, Phillips TS. Alcohol urges in alcohol-dependent drinkers: further validation of the Alcohol Urge Questionnaire in an untreated community clinical population. *Addiction*. 2002 Nov;97(11):1465-72.
36. Drobles DJ, Thomas SE. Assessing craving for alcohol. *Alcohol Res Health*. 1999; 23(3):179-86.
37. Vocci FJ, Acri J, Elkashef A. Medication development for addictive disorders: the state of the science. *Am J Psychiatry*. 2005 Aug;162(8):1432-40.
38. Hasin DS, Fenton MC, Beseler C, Park JY, Wall MM. Analyses related to the development of DSM-5 criteria for substance use related disorders: 2. Proposed DSM-5 criteria for alcohol, cannabis, cocaine and heroin disorders in 663 substance abuse patients. *Drug Alcohol Depend*. 2012 Apr 1;122(1-2):28-37.
39. Keyes KM, Krueger RF, Grant BF, Hasin DS. Alcohol craving and the dimensionality of alcohol disorders. *Psychol Med*. 2011 Mar;41(3):629-40.
40. Wikler A. Recent progress in research on the neurophysiological basis of morphine addiction. *Am J Psychiatry* 1948; 105:329–338
41. Stewart J, de Wit H, Eikelboom R (). Role of unconditioned and conditioned drug effects in the self-administration of opiates and stimulants. *Psychol Rev* 1984; 91:251–268.
42. de Wit H. Laboratory-based assessment of alcohol craving in social drinkers. *Addiction*. 2000 Aug;95 Suppl 2:S165-9.
43. Hodgson R, Rankin H, Stockwell T. Alcohol dependence and the priming effect. *Behav Res Ther* .1979; 17:379–387.
44. de Wit H, Stewart J. Reinstatement of cocaine-reinforced responding in the rat. *Psychopharmacology (Berlin)*. 1981; 75:134–143.
45. de Wit H, Stewart J. Drug reinstatement of heroin-reinforced responding in the rat. *Psychopharmacology (Berlin)*. 1983; 79:29–31.
46. Rankin H, Hodgson R, Stockwell T. Cue exposure and response prevention with alcoholics: a controlled trial. *Behav Res Ther*. 1983; 21:435–446.
47. Self DW. Neural substrates of drug craving and relapse in drug addiction. *Ann Med*. 1998 Aug;30(4):379-89.

48. Rose AK, Jones A, Clarke N, Christiansen P. Alcohol-induced risk taking on the BART mediates alcohol priming. *Psychopharmacology (Berl)*. 2014 Jun;231(11):2273-80.
49. Moeller FG, Barratt ES, Dougherty DM, Schmitz JM, Swann AC. Psychiatric aspects of impulsivity. *Am J Psychiatry*. 2001 Nov;158(11):1783-93.
50. Evenden J. Impulsivity: a discussion of clinical and experimental findings. *J Psychopharmacol*. 1999;13(2):180-92.
51. Dickman SJ. Functional and dysfunctional impulsivity: personality and cognitive correlates. *J Pers Soc Psychol*. 1990 Jan;58(1):95-102.
52. Rubio G, Jiménez M, Rodríguez-Jiménez R, Martínez I, Iribarren MM, Jiménez-Arriero MA, Ponce G, Avila C. Varieties of impulsivity in males with alcohol dependence: the role of Cluster-B personality disorder. *Alcohol Clin Exp Res*. 2007 Nov;31(11):1826-32.
53. Voon V, Schoerling A, Wenzel S, Ekanayake V, Reiff J, Trenkwalder C, Sixel-Döring F. Frequency of impulse control behaviours associated with dopaminergic therapy in restless legs syndrome. *BMC Neurol*. 2011 Sep 28;11:117.
54. Iribarren MM, Jiménez M, García de Cecilia JM, Rubio Valladolid G. Validación y propiedades psicométricas de la Escala de Impulsividad Estado (EIE). *Actas Esp Psiquiatr*. 2011; 39 (1), 49-60.
55. Jentsch JD, Taylor JR. Impulsivity resulting from frontostriatal dysfunction in drug abuse: implications for the control of behavior by reward-related stimuli. *Psychopharmacology* 1999; 146:373–90
56. Winstanley CA, Olausson P, Taylor JR, Jentsch JD. Insight into the relationship between impulsivity and substance abuse from studies using animal models. *Alcohol Clin Exp Res* 2010; 34:1306–18
57. Christiansen P, Cole JC, Goudie AJ, Field M. Components of behavioural impulsivity and automatic cue approach predict unique variance in hazardous drinking. *Psychopharmacology* 2012a; 219:501–10
58. Christiansen P, Cole JC, Field M. Ego depletion increases ad-lib alcohol consumption: investigating cognitive mediators and moderators. *Exp Clin Psychopharmacol* 2012b; 20:118–28
59. Murphy P, Garavan H. Cognitive predictors of problem drinking and AUDIT scores among college students. *Drug Alcohol Depend*. 2011 May 1;115(1-2):94-100.
60. Patrick ME. Daily associations of alcohol use with sexual behaviour and condom use during Spring Break. *Drug Alcohol Rev* 2013; 32(2): 215–217
61. Jentsch JD, Taylor JR. Impulsivity resulting from frontostriatal dysfunction in drug abuse: implications for the control of behavior by reward-related stimuli. *Psychopharmacology*. 1999; 146:373–90
62. Drummond DC, Litten RZ, Lowman C, Hunt WA. Craving research: future directions. *Addiction*. 2000 Aug;95 Suppl 2:S247-55.

63. Dawe S, Gullo MJ, Loxton NJ. Reward drive and rash impulsiveness as dimensions of impulsivity: implications for substance misuse. *Addict Behav.* 2004 Sep;29(7):1389-405.
64. Swann AC, Bjork JM, Moeller FG, Dougherty DM. Two models of impulsivity: relationship to personality traits and psychopathology. *Biol Psychiatry.* 2002 Jun 15;51(12):988-94.
65. Papachristou H, Nederkoorn C, Corstjens J, Jansen A. The role of impulsivity and perceived availability on cue-elicited craving for alcohol in social drinkers. *Psychopharmacology (Berl).* 2012 Nov;224(1):145-53.
66. Carlson SR, Johnson SC, Jacobs PC. Disinhibited characteristics and binge drinking among university student drinkers. *Addict Behav.* 2010 Mar;35(3):242-51.
67. Lawrence AJ, Luty J, Bogdan NA, Sahakian BJ, Clark L. Impulsivity and response inhibition in alcohol dependence and problem gambling. *Psychopharmacology (Berl).* 2009 Nov;207(1):163-72.
68. Rubio G, Jiménez M, Rodríguez-Jiménez R, Martínez I, Avila C, Ferre F et al.. The role of behavioral impulsivity in the development of alcohol dependence: a 4-year follow-up study. *Alcohol Clin Exp Res.* 2008 Sep;32(9):1681-7.
69. Jentsch JD, Taylor JR. Impulsivity resulting from frontostriatal dysfunction in drug abuse: implications for the control of behavior by reward-related stimuli. *Psychopharmacology (Berl).* 1999 Oct;146(4):373-90.
70. Scaife JC, Duka T. Behavioural measures of frontal lobe function in a population of young social drinkers with binge drinking pattern. *Pharmacol Biochem Behav.* 2009 Sep;93(3):354-62.
71. Shin SH, Hong HG, Jeon SM. Personality and alcohol use: the role of impulsivity. *Addict Behav.* 2012 Jan;37(1):102-7.
72. Magid V, Maclean MG, Colder CR. Differentiating between sensation seeking and impulsivity through their mediated relations with alcohol use and problems. *Addict Behav.* 2007 Oct;32(10):2046-61.
73. Martens MP, Pedersen ER, Smith AE, Stewart SH, O'Brien K. Predictors of alcohol-related outcomes in college athletes: the roles of trait urgency and drinking motives. *Addict Behav.* 2011 May;36(5):456-64.
74. Dom G, De Wilde B, Hulstijn W, van den Brink W, Sabbe B. Decision-making deficits in alcohol-dependent patients with and without comorbid personality disorder. *Alc Clin Exp Res* 2006a; 30 (10):1670–1677
75. Goudriaan AE, Oosterlaan J, De Beurs E, van den Brink W. Neurocognitive functions in pathological gambling: a comparison with alcohol dependence, tourette syndrome, and normal controls. *Addiction* 2006; 101(4):534–547

76. Verdejo-García A, Lawrence AJ, 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 R* 2008; 32:777–810
77. Bowden-Jones H, McPhillips M, Rogers R, Hutton S, Joyce E. Risk-taking on tests sensitive to ventromedial prefrontal cortex dysfunction predicts early relapse in alcohol dependency: a pilot study. *J Neuropsych Clin N* 2005; 17:417–420
78. Wiers RW, Bartholow BD, van den Wildenberg E, Thush C, Engels RCME, Sher KJ, Grenard J, Ames SL, Stacy AW. Automatic and controlled processes and the development of addictive behaviors in adolescents: a review and a model. *Pharmacol Biochem Be* 2007; 86:263–283.
79. Franken IHA. Drug craving and addiction: integrating psychological and neuropsychopharmacological approaches. *Prog Neuro-Psychoph* 2003; 27:536–579
80. Oslin DW, Cary M, Slaymaker V, Collieran C, Blow FC Daily ratings measures of alcohol craving during an inpatient stay define subtypes of alcohol addiction that predict subsequent risk for resumption of drinking. *Drug Alcohol Depen* 2009; 103:131–136
81. Rohsenow DJ, Martin RA, Eaton CA, Monti PM. Cocaine craving as a predictor of treatment attrition and outcomes after residential treatment for cocaine dependence. *J Stud Alcohol Drugs* 2007; 68(5):641–648
82. Sinha R, Fox HC, Hong KI, Hansen J, Tuit K, Kreek MJ. Effects of adrenal sensitivity, stress- and cue-induced craving, and anxiety on subsequent alcohol relapse and treatment outcomes. *Arch Gen Psychiatry* 2011; 68(9):945–952
83. Joos L, Goudriaan AE, Schmaal L, De Witte NA, Van den Brink W, Sabbe BG, Dom G. The relationship between impulsivity and craving in alcohol dependent patients. *Psychopharmacol (Berl)* 2013; 226: 273–283.
84. Papachristou H, Nederkoorn C, Havermans R, Bongers P, Beunen S, Jansen A. Higher levels of trait impulsiveness and a less effective response inhibition are linked to more intense cue-elicited craving for alcohol in alcohol-dependent patients. *Psychopharmacology (Berl)*. 2013 Aug;228(4):641-9.
85. Tabakoff B, Hoffman PL. Tolerance and physical dependence: Noradrenergic and serotonergic correlates. En: *Currents in Alcoholism*. Seixas, F.A., ed.. Grune & Stratton, Inc. pp 123–137. 1977.
86. Rossetti ZL, Carboni S, Fadda F. Glutamate-induced increase of extracellular glutamate through N-methyl-D-aspartate receptors in ethanol withdrawal. *Neuroscience* 93:1135–1140, 1999.
87. Weiss F, Parsons LH, Schulteis G, Hyytiä P, Lorang MT, Bloom FE, Koob GF. Ethanol self-administration restores withdrawal-associated deficiencies in accumbal dopamine and 5-hydroxytryptamine release in dependent rats. *J Neurosci*. 1996 May 15; 16(10): 3474-85.

88. Valdez GR y Koob GF. Allostasis and dysregulation of corticotropin-releasing factor and neuropeptide Y systems: Implications for the development of alcoholism. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior* .2004; 79: 671–689,.
89. Gilpin NW, Roberto M, Koob GF, Schweitzer P. Kappa opioid receptor activation decreases inhibitory transmission and antagonizes alcohol effects in rat central amygdala. *Neuropharmacology*. 2014 Feb;77:294-302.
90. Walker BM, Kissler JL. Dissociable effects of kappa-opioid receptor activation on impulsive phenotypes in wistar rats. *Neuropsychopharmacology*. 2013 Oct;38(11):2278-85.
91. Cui C, Noronha A, Warren KR, Koob GF, Sinha R, Thakkar M et al. Brain pathways to recovery from alcohol dependence. *Alcohol*. 2015 Aug;49(5):435-52.
92. Drobos DJ, Anton RF, Thomas SE, Voronin K. Effects of naltrexone and nalmefene on subjective response to alcohol among non-treatment-seeking alcoholics and social drinkers. *Alcohol Clin Exp Res*. 2004 Sep;28(9):1362-70.
93. Walker BM, Zorrilla EP, Koob GF. Systemic κ -opioid receptor antagonism by nor-binaltorphimine reduces dependence-induced excessive alcohol self-administration in rats. *Addict Biol*. 2011 Jan;16(1):116-9.
94. Spanagel R, Vengeliene V. New pharmacological treatment strategies for relapse prevention. *Curr Top Behav Neurosci*. 2013;13:583-609.
95. Gibert Rahola, J. Neurobiología de los trastornos por consumo de alcohol (TCA). Nalmefeno como nueva opción terapéutica. *Expert Rev Clin Pharmacol* (edición especial en castellano). 2015. Julio. 1: 1-26.
96. Gibert Rahola J, Cabrera Barragán Y, Robles Martínez M, Díaz Rubio FL. Nalmefeno. Eficacia clínica y efectos adversos en una muestra de pacientes con dependencia alcohólica que acuden a un CTA. Poster presentado en el XVIII Congreso Nacional de Psiquiatría (PO-599). Santiago de Compostela, 2015.
97. Gual A, Bruguera P, López-Pelayo H. Nalmefene and its use in alcohol dependence. *Drugs Today (Barc)*. 2014 May;50(5):347-55.
98. Serecigni JG. Opioid Receptor Antagonists in the Treatment of Alcoholism. *Adicciones*. 2015 Sep 29;27(3):214-230.

