

Las bases neurobiológicas del juego patológico

Jerónimo Sáiz
Ángela Ibáñez
Hospital Ramón y Cajal
Universidad de Alcalá

El juego patológico (JP) o ludopatía fue incluido por primera vez como una categoría diagnóstica en las clasificaciones internacionales de los trastornos mentales en 1980, en el DSM-III de la Asociación Psiquiátrica Americana. Desde entonces se han desarrollado diversas teorías y líneas de investigación que implican diferentes neurotransmisores en su patogenia: la ludopatía como un trastorno en el control de los impulsos y la serotonina; el papel del arousal y la búsqueda de sensaciones en el juego patológico y la noradrenalina; la ludopatía como un modelo de adicción y la dopamina. Por otro lado se ha evidenciado la influencia de los factores familiares en el riesgo de desarrollar la ludopatía, lo que sugiere la existencia de un componente genético en este trastorno. Las investigaciones más recientes utilizan técnicas de genética molecular con el objetivo de identificar factores de susceptibilidad genética que pueden contribuir en la etiopatogenia del juego patológico.

Palabras clave: Ludopatía, serotonina, noradrenalina, dopamina, impulsividad, conducta impulsiva, adicción, genética molecular.

Pathological gambling (PG) was first introduced as a diagnostic category in international classifications of mental disorders in DSM-III (APA, 1980). Until recently, research examining the biological bases of PG has been relatively scarce. Nevertheless, several theories have been forwarded and several lines of research have been followed that identify various neurotransmitters in the pathology: PG as an impulse control disorder and serotonin; PG, arousal and sensation seeking involving noradrenaline; PG as an addiction and dopamine. Furthermore, familial factors have been shown to influence the development of pathological gambling suggesting the involvement of a genetic component in the disorder. Current research

focuses on molecular genetics in order to identify genetic factors of susceptibility that might contribute to the etiology of the disorder.

Key words: Pathological gambling, serotonin, noradrenaline, dopamine, impulsivity, impulsive behavior, addiction, molecular genetics.

La ludopatía fue incluida por primera vez como un trastorno patológico en las clasificaciones psiquiátricas en 1980, en el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales DSM-III, de la Asociación Psiquiátrica Americana. A partir de entonces se han desarrollado diversas líneas de investigación neurobiológica para estudiar los mecanismos etiopatogénicos del juego patológico. En este sentido destacan:

- La línea de investigación desarrollada a partir de las afinidades nosológicas del juego con otros trastornos en el control de los impulsos, que suponen la implicación de mecanismos serotoninérgicos.
- Las teorías que señalan como fundamentales el «arousal» (nivel de activación) y el rasgo temperamental «búsqueda de sensaciones» (*sensation seeking*), que sustentan la hipótesis de una alteración del sistema noradrenérgico.
- Las hipótesis que hacen hincapié en la relación de la ludopatía con los trastornos adictivos, y que señalan la implicación de las vías dopaminérgicas.
- Otras hipótesis: la ludopatía como un trastorno del ánimo; la ludopatía como un trastorno del espectro obsesivo-compulsivo.

Más recientemente, con el desarrollo de las técnicas de la genética molecular, y teniendo en cuenta la alta frecuencia de antecedentes familiares de ludopatía en los pacientes diagnosticados de este trastorno, así como algunos hallazgos obtenidos en trastornos relacionados con el juego patológico, se están llevando a cabo investigaciones para estudiar el posible componente genético en la etiopatogenia de la ludopatía, que explicaría a su vez los hallazgos biológicos que sustentan las hipótesis a las que hemos hecho referencia y de las que nos ocuparemos a continuación.

La ludopatía como trastorno en el control de los impulsos: hipótesis serotoninérgica

La ludopatía ha sido considerada como un trastorno en el control de los impulsos desde que fue reconocida como entidad nosológica en la clasificación americana de los trastornos mentales, DSM-III, en 1980. La versión revisada de dicha clasificación (DSM-III-R, 1987), así como la más reciente DSM-IV (1994) siguen clasificando la ludopatía dentro de un apartado denominado «Trastornos del control de los impulsos no clasificados en otros apartados», en el que se incluyen también la piromanía, la cleptomanía, la tricotilomanía y el trastorno explosivo intermitente. También la Organización Mundial de la Salud, que introdujo el juego patológico como entidad morbosa en la CIE-10 (1992), lo consideró como un trastorno en el control de los impulsos.

Factores orgánicos en el juego patológico

Numerosas investigaciones han apuntado el papel de una posible organización en los trastornos en el control de los impulsos, sobre todo en aquéllos que muestran una conducta abiertamente violenta.

En relación al trastorno que nos ocupa, se han descrito en ludópatas diversas alteraciones en el electroencefalograma, algunas de carácter inespecífico como el déficit en la diferenciación hemisférica referido por algunos autores, similar al encontrado en niños con *Attention Deficit/Hyperactivity Disorder* (ADHD), mientras que en otros estudios se objetivan alteraciones localizadas en lóbulos frontales y temporales (Goldstein *et al.*, 1985; Carlton y Goldstein, 1987). También se ha señalado que los jugadores patológicos tienen una mayor frecuencia de antecedentes en la infancia de haber presentado conductas relacionadas con el ADHD (Carlton *et al.*, 1987; Rugle y Melamed, 1993), así como alteraciones en determinados tests neuropsicológicos que apuntan hacia una asociación de la ludopatía con la impulsividad y la falta de atención encontrada en niños con ADHD (Rugle y Melamed, 1993). Algunos resultados de las exploraciones neuropsicológicas en jugadores patológicos, sugieren la existencia de una hipofrontalidad en estos sujetos.

Neurotransmisores y el control de los impulsos

Aunque se ha invocado el papel de diversos sistemas de neurotransmisión como el noradrenérgico y el dopaminérgico en la etiopatogenia de las conductas impulsivas (en ambos casos en el sentido de un incremento de la actividad), la hipótesis que tiene más defensores es la que implica fundamentalmente al sistema serotoninérgico; en concreto, los distintos hallazgos que resumimos a continuación apuntan a la existencia de un déficit en la transmisión serotoninérgica como elemento común en distintos trastornos del control de los impulsos:

Niveles de serotonina y sus metabolitos en el cerebro

Es evidente la dificultad que entraña el estudio directo sobre este órgano, por lo que la mayoría de los estudios realizados se refieren a los hallazgos en cerebros de pacientes suicidas, cuya acción se relaciona con un déficit en el control de los impulsos. Dichas investigaciones han mostrado una disminución de las concentraciones de serotonina y de su principal metabolito, el ácido 5-hidroxi-indolacético (5-HIAA) en el cerebro de estos pacientes, siendo este hallazgo más evidente en los suicidios violentos, donde se considera que existe un menor control de los impulsos (Asberg *et al.*, 1986).

Receptores cerebrales

Los estudios realizados sobre muestras de cerebros de pacientes suicidas, han aportado los siguientes datos:

- Disminución de los sitios de unión a la imipramina titriada (3-H-IMI) tanto en el córtex frontal (Stanley *et al.*, 1982), como en el hipotálamo (Paul *et*

al., 1984). Teniendo en cuenta que la imipramina se une a nivel presináptico, en los lugares asociados con la recaptación de serotonina, estos hallazgos sugieren una reducción en la función serotoninérgica presináptica (Coccaro *et al.*, 1990).

- Aumento del número de receptores 5-HT-2 postsinápticos en el córtex frontal de pacientes suicidas (Stanley y Mann, 1983; Mann *et al.*, 1986), lo que se ha interpretado como una actividad compensatoria de la función serotoninérgica presináptica reducida, si bien otros autores sugieren que dichos hallazgos podrían ser de tipo primario (Coccaro, 1989).

Estudios en el líquido cefalorraquídeo (LCR)

Los niveles del 5-hidroxi-indolacético (5-HIAA) –principal metabolito de la serotonina–, que se correlacionan con las concentraciones de dicho metabolito a nivel cerebral (Stanley *et al.*, 1985), se han encontrado disminuidos en diversos trastornos en los que está comprometido el control de impulsos, entre los que destacan: en pacientes suicidas, siendo más bajos en los suicidios más violentos (Asberg *et al.*, 1976; Asberg *et al.*, 1986); en delincuentes con conductas impulsivas violentas, en los que los niveles de 5-HIAA correlacionaban más con el grado de impulsividad que con los índices de violencia de los delitos cometidos (Linnoila *et al.*, 1983); en pirómanos (Virkkunen *et al.*, 1987); en pacientes con conductas auto y heteroagresivas (Brown *et al.*, 1982) y también en alcohólicos (Ballenger *et al.*, 1979). Sin embargo, esta disminución de los niveles de 5-HIAA en LCR no se ha observado en jugadores patológicos (Roy *et al.*, 1988; Bergh *et al.*, 1997).

Estudios neurofuncionales con agonistas serotoninérgicos

Las vías serotoninérgicas estimulan, ya sea directamente o por mediación de otros péptidos hipotalámicos, la secreción de prolactina, hormona de crecimiento y ACTH por la hipófisis. La medición de las respuestas hormonales tras la inyección de un agonista de la serotonina es un buen procedimiento para estudiar el estado del sistema serotoninérgico en su conjunto. En este sentido destacan los siguientes hallazgos:

- En un grupo de pacientes con intentos de suicidio impulsivos (no depresivos) se encontró una respuesta inhibida de la prolactina tras la administración de d,l-fenfluramina (López-Ibor *et al.*, 1990).

- En ludópatas, en un estudio llevado a cabo por nuestro grupo de trabajo se observó, tras la administración de clorimipramina intravenosa, una respuesta inhibida de la prolactina en jugadores patológicos comparados con un grupo control sano; las respuestas del cortisol y de la GH no mostraron diferencias significativas, lo que sugiere una alteración en la función serotoninérgica, en particular una disminución de la actividad del neurotransmisor (Moreno, 1991).

Actividad de la enzima monoamino-oxidasa (MAO)

La MAO es una de las enzimas encargadas del metabolismo de los neurotransmisores cerebrales, y entre ellos la serotonina, considerándose la actividad

MAO-B plaquetaria como una medida indirecta de la actividad serotoninérgica del sistema nervioso central (Levitt *et al.*, 1982).

En el contexto de los trastornos en los que está comprometido el control de los impulsos, numerosos estudios han replicado el hallazgo de una disminución de la actividad MAO-B plaquetaria en alcohólicos (Sullivan *et al.*, 1979; Von Knorring *et al.*, 1985). También en pacientes con antecedentes suicidas se ha observado una menor actividad MAO-B plaquetaria, siendo dicha actividad enzimática menor en suicidas alcohólicos que en suicidas no alcohólicos (Gottfries *et al.*, 1985). Hallazgos similares se han obtenido en bulimia nerviosa (Hallman *et al.*, 1990), fumadores (Oreland *et al.*, 1981), en individuos que realizan actividades de riesgo (Fowler *et al.*, 1980); en delincuentes impulsivos (Buschbaum *et al.*, 1977). También se han asociado niveles bajos de MAO con rasgos de impulsividad, irritabilidad y agresividad (Schalling *et al.*, 1987), y con niveles elevados en el rasgo de búsqueda de sensaciones (Fowler *et al.*, 1980).

En jugadores patológicos, investigaciones llevadas a cabo en nuestra Unidad han evidenciado también una disminución de la actividad MAO plaquetaria (Carrasco *et al.*, 1994; Blanco *et al.*, 1996). Considerando que la disminución de la actividad MAO plaquetaria se ha correlacionado con la reducción de las cifras de 5-HIAA en LCR en otros trastornos de los impulsos, es posible que la menor actividad MAO encontrada en ludópatas esté reflejando algún mecanismo patogénico inherente al déficit del control de impulsos, y que constituya un mecanismo compensador de un déficit serotoninérgico primario (Sáiz Ruiz *et al.*, 1993); de esta manera, la actividad MAO disminuida en jugadores patológicos podría considerarse más como un marcador de rasgo que de estado (Blanco *et al.*, 1996).

Ensayos terapéuticos con fármacos serotoninérgicos

Teniendo en cuenta las evidencias que apoyan la hipótesis serotoninérgica en los trastornos del control de los impulsos, y también en la ludopatía, se han realizado diversos ensayos terapéuticos con fármacos que favorecen este tipo de neurotransmisión a nivel cerebral. Los resultados positivos obtenidos en algunas patologías de este tipo contribuyen a reforzar la base teórica de esta hipótesis.

Se han empleado fármacos cuyo mecanismo de acción se puede situar a distintos niveles dentro del sistema serotoninérgico: triptófano (precursor de la serotonina), litio (agonista presináptico), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina -ISRS- (aumentan la disponibilidad de serotonina en el espacio intersináptico), beta-bloqueantes (además de disminuir la función catecolaminérgica, pueden bloquear los autorreceptores de serotonina y unirse a los receptores serotoninérgicos 5-HT₁ actuando como agonistas) y la carbamacepina (se postula una posible acción potenciadora de la función serotoninérgica en humanos).

En concreto, en jugadores patológicos se han ensayado tratamientos con diversos fármacos serotoninérgicos, aunque sobre un número reducido de pacientes, por lo que los resultados no pueden generalizarse y es preciso llevar a cabo estudios más amplios y con un diseño doble ciego en el que se controlen adecuadamente otros factores que pueden influir en la respuesta terapéutica. Algunos de los fármacos utilizados son:

- *Litio* (Moskowitz, 1980; Moreno y Sáiz Ruiz, 1991).
- *ISRS*: El primer estudio farmacológico controlado con placebo se realizó por nuestro grupo de trabajo en Madrid, utilizando fluvoxamina (Sáiz Ruiz *et al.*, datos no publicados, 1994), si bien los resultados fueron poco concluyentes.
- *Clorimipramina* (Hollander *et al.*, 1992). La información disponible se refiere a un solo caso, por lo que a pesar de haberse mostrado eficaz esta información puede considerarse anecdótica.
- *Carbamacepina* (Haller y Hinterbuber, 1994).

Con todos los datos disponibles, la implicación del sistema serotoninérgico -en el sentido de existir un déficit en el mismo- parece estar bien documentada en los trastornos del control de los impulsos en general y en la ludopatía en particular (DeCaria *et al.*, 1996).

Teoría del *arousal* y la búsqueda de sensaciones: hipótesis noradrenérgica

Esta línea de investigación, que propone como hipótesis una disfunción noradrenérgica en la etiopatogenia de la ludopatía, tiene su origen fundamentalmente en los estudios de Zuckerman sobre el rasgo «búsqueda de sensaciones» -*sensation seeking*- y de Eysenck sobre el rasgo «extroversión», basados en la teoría del *arousal*, así como en las investigaciones psicobiológicas sobre jugadores patológicos llevados a cabo por el grupo de Roy y colaboradores en el *National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism* en Bethesda (USA).

El término *arousal* tal como fue definido por Duffy en 1951 (Zuckerman, 1991) se refiere al nivel de alerta o activación del organismo, englobando tanto el nivel de actividad cortical como del sistema nervioso autónomo. A nivel periférico dicha activación puede medirse en el sistema cardiovascular (frecuencia cardíaca, presión arterial) respiratorio (frecuencia respiratoria), electrodérmico (sudoración, conductancia de la piel) y en la tensión muscular (electromiografía).

En diversos estudios psicofisiológicos se ha comprobado que durante la participación en juegos de azar se produce en todos los individuos un aumento del nivel de activación del sistema nervioso autónomo, con independencia de su grado de implicación en este tipo de conductas, es decir tanto en el juego ocasional, como en jugadores habituales no patológicos y en ludópatas (Anderson y Brown, 1984; Brown, 1986). Se ha observado que dicho aumento de la activación durante el juego es superior en jugadores habituales no patológicos que en los ocasionales, y significativamente mayor en ludópatas que en el resto de los sujetos (Leary y Dickerson, 1985). Por otra parte los juegos que requieren una participación más activa y continuada del sujeto provocan una mayor activación respecto a otros juegos; así por ejemplo las máquinas recreativas con premio provocan más activación que apostar en carreras de caballos (Blaszczynski *et al.*, 1986a).

Según postuló Zuckerman en 1969, cada individuo tiene unos niveles óptimos de estimulación y *arousal* en los que cada sujeto se encuentra subjetivamente mejor y funciona más adecuadamente, constituyendo esta hipótesis uno

de los pilares básicos que sustentan algunos modelos biológicos de la personalidad, como los rasgos «introversión/extroversión» de Eysenck, y el rasgo «búsqueda de sensaciones» de Zuckerman. Cuando un sujeto se encuentra por debajo o por encima de su nivel óptimo de activación, se produce un malestar subjetivo inespecífico que provoca en el individuo una tendencia a buscar situaciones y/o sustancias que restablezcan su equilibrio y sean capaces de aliviar dicho malestar. De esta manera los sujetos que tengan un nivel de «arousal» bajo tenderán a buscar estímulos que aumenten su activación para alcanzar niveles óptimos, mientras que aquéllos que tienen un nivel de *arousal* alto tenderán a evitar los estímulos excesivos (Brown, 1986). Esta característica individual constituye lo que Zuckerman denominó rasgo de personalidad «búsqueda de sensaciones» (Zuckerman, 1979).

La implicación de la búsqueda de un nivel óptimo de *arousal* en el juego, a través de situaciones novedosas, sorprendentes, de incertidumbre y conflicto ya había sido propuesta por Hebb en 1955 (Kusyszyn, 1977). Posteriormente se ha postulado que en los jugadores patológicos existiría un nivel de *arousal* disminuido, por lo que tendrían una necesidad o deseo de excitación para restablecer su nivel de activación óptimo, es decir, que serían individuos con un elevado rasgo «búsqueda de sensaciones», en los que el juego sería el estímulo externo capaz de producirles la activación que necesitan, tanto subjetiva como fisiológica (Anderson y Brown, 1987).

El sustrato biológico del nivel de alerta o activación cortical, que determinaría también el rasgo «búsqueda de sensaciones» fue atribuido inicialmente por Zuckerman al funcionamiento del sistema retículo-cortical, si bien más adelante reformuló esta teoría y lo relacionó directamente con el nivel de actividad del sistema catecolaminérgico, y en concreto con la actividad noradrenérgica (Zuckerman, 1991).

La implicación de la noradrenalina en la determinación biológica del rasgo «búsqueda de sensaciones» se basó en los resultados que apuntaban hacia una hiperactividad noradrenérgica en diferentes estudios sobre individuos con puntuaciones elevadas en dicho rasgo:

- Disminución de la actividad MAO plaquetaria (Schooler *et al.*, 1978; von Knorring *et al.*, 1987). La noradrenalina se metaboliza fundamentalmente a través de la MAO, por lo que una reducción en la actividad de ésta daría lugar a un aumento de los niveles de noradrenalina.
- Aumento del 3-metoxi-4-hidroxifenilglicol (MHPG) urinario, principal metabolito de la noradrenalina (Buschbaum *et al.*, 1981).

Posteriormente otros estudios más amplios mostraron niveles disminuidos en LCR tanto de noradrenalina como de dopamina-beta-hidroxilasa (enzima que convierte dopamina en noradrenalina) en individuos con alto grado de búsqueda de sensaciones, lo que hizo replantearse la hipótesis inicial sobre la hiperactividad noradrenérgica, reformulándose la teoría hacia una hipofunción de dicho sistema de neurotransmisión en estos sujetos, (Ballenger *et al.*, 1983).

Teniendo en cuenta que según esta teoría los jugadores patológicos serían individuos con un elevado rasgo de «búsqueda de sensaciones», la disfunción noradrenérgica hallada en otros grupos con esta característica debería estar pre-

sente también en ludópatas. En esta línea, el equipo de investigación de Roy y colaboradores estudiaron en una muestra de 24 ludópatas y en un grupo control los niveles de varias aminas y sus metabolitos en plasma, orina y en LCR; encontraron en los jugadores patológicos niveles incrementados de la eliminación de noradrenalina en la orina y también un aumento de los niveles de su metabolito, el MHPG, en el LCR. Este grupo sostiene la implicación etiopatogénica del sistema noradrenérgico como base de la ludopatía (Roy *et al.*, 1988), apoyado también por observaciones recientes sobre el incremento de noradrenalina y de MHPG en LCR de jugadores comparado con controles (Bergh *et al.*, 1997).

Una de las principales críticas a la hipótesis noradrenérgica, tal como ha sido planteada por sus defensores, se refiere precisamente a una de las premisas en las que se fundamenta: la consideración de los jugadores patológicos como individuos con un elevado rasgo de «búsqueda de sensaciones». Este rasgo sólo se encontró elevado en ludópatas en un estudio inicial de Zuckerman en el año 1979, mientras que estudios posteriores realizados por distintos autores no han podido replicar este hallazgo (Blaszczynsky *et al.*, 1986; Dickerson *et al.*, 1987; Allcock y Grace, 1988; Castellani y Rugle, 1995), con hallazgos también negativos en las investigaciones realizadas por nuestro grupo (Carrasco *et al.*, 1994; Blanco *et al.*, 1996).

Se han propuesto explicaciones alternativas que mantienen como base la teoría del *arousal* y el aumento del nivel de activación (lo que implica etiopatogénicamente una disfunción noradrenérgica). En la ludopatía, al igual que en otras dependencias, se ha invocado el «mecanismo de ejecución conductual» como teoría explicativa del mantenimiento del juego (McConaghy, 1983), que establece un mecanismo neurofisiológico como fundamento de la ejecución de una conducta cuando dicha conducta se convierte en habitual. Cuando dicho mecanismo se activa por la presencia de estímulos que el sujeto relaciona con la conducta en cuestión, ya sean de carácter ambiental o externos al individuo (escuchar el ruido de las máquinas tragaperras, pasar por delante de una sala de juegos, etc.), como estímulos internos de tipo cognitivo (pensar en llevar a cabo dicha conducta), si la conducta no se ejecuta se produce un aumento del nivel de activación, y por lo tanto de tensión subjetiva que lleva al sujeto a completar la conducta, incluso aunque no desee hacerlo, para alcanzar de nuevo su estado basal de activación. De esta manera se explicaría que los jugadores patológicos no tengan un elevado rasgo de «búsqueda de sensaciones», sino que sería la necesidad de alivio y la evitación de los estados fisiológicos negativos puestos en marcha por el mecanismo de ejecución conductual, los elementos fundamentales que explicarían la persistencia en el juego a pesar de las importantes repercusiones negativas que conlleva la ludopatía (Blaszczynski *et al.*, 1986a)

La ludopatía como conducta adictiva: implicación de la dopamina

Hasta hace pocos años el concepto de adicciones incluía sólo aquellas conductas en las que el factor esencial era el consumo de una sustancia química

potencialmente adictiva, (alcohol, sustancias psicoactivas, nicotina, cafeína, etc.). Desde el comienzo de la década de los ochenta este concepto empezó a cambiar y varios investigadores comenzaron a incluir dentro del complejo grupo de las adicciones una serie de trastornos en los que no es posible identificar esa característica esencial —como la obesidad y el juego patológico— bajo la denominación de «adicciones comportamentales», ampliándose progresivamente este concepto para dar cabida a conductas como la adicción al estrés, al ejercicio físico, a determinadas conductas sexuales, a las compras excesivas y al trabajo (Miller, 1980; Orford y McCartney, 1990; Frank, 1993).

Las adicciones se pueden definir de modo general, bajo esta nueva perspectiva, como conductas que producen placer o evitan la incomodidad, con un patrón de fracaso recurrente en el control de la conducta, y una continuación de la misma a pesar de sus consecuencias negativas. Esta definición encaja de forma adecuada con el concepto de ludopatía.

Por otro lado parece haber consenso en señalar como elementos básicos en la conceptualización de las adicciones los siguientes:

- *Craving*: Excesiva preocupación y deseo intenso de satisfacer la necesidad que se siente de llevar a cabo la conducta adictiva.

- *Pérdida de control*: Dificultad para mantenerse abstinentes o incapacidad para detener la conducta una vez que ésta se ha iniciado.

- *Abstinencia*: Síntomas característicos que aparecen cuando se interrumpe la conducta adictiva.

- *Tolerancia*: Necesidad de aumentar la implicación en la conducta adictiva (incremento de dosis en el caso de las adicciones clásicas o con sustancias químicas) para conseguir el efecto original producido por la misma.

Elementos a favor de la hipótesis adictiva en la ludopatía

Algunos datos que apoyarían la hipótesis de la ludopatía como una conducta adictiva se exponen a continuación:

- *Elevada comorbilidad con otras adicciones*.

Algunos autores han encontrado hasta un 40-45% de abuso de alcohol o de otra sustancia psicoactiva en algunas muestras de ludópatas, así como un elevado índice de tabaquismo (Ramírez *et al.*, 1983; Lesieur *et al.*, 1986; Cusack *et al.*, 1993).

En cuanto a la presencia de otras adicciones químicas en los jugadores patológicos, es preciso señalar que se produce un «solapamiento en tiempo y espacio», ya que el mundo social de los jugadores patológicos y por ejemplo los bebedores excesivos están estrechamente relacionados; basta recordar que las máquinas tragaperras están situadas en bares, *pubs*, etc., lugares habituales de consumo de alcohol, y que en las salas de juego, bingos y casinos existe una clara disponibilidad de bebidas alcohólicas.

Por otro lado, es frecuente observar en muestras clínicas una «aparición conjunta o secuencial» de distintas adicciones en el mismo sujeto, pudiéndose definir la relación entre la ludopatía y otras adicciones como recíproca, es decir,

que estudios en jugadores muestran una alta frecuencia en la prevalencia de otros trastornos adictivos, y a la inversa, estudios en poblaciones de adictos han puesto de manifiesto la mayor frecuencia de problemas con el juego respecto al resto de la población.

- *Presencia de mecanismos de abstinencia y tolerancia.*

Estas características, consideradas como fenómenos universales en el campo de las adicciones, han sido descritas también en jugadores patológicos (Dickerson, 1989). Los ludópatas refieren con frecuencia un malestar subjetivo en los periodos en los que pretenden dejar de jugar, que se agrava en presencia de estímulos relacionados con el juego (la música de las máquinas tragaperras, el pasar por delante de un bingo, etc.), según el tipo de juego al que se es adicto. Este malestar consiste en un nerviosismo interior, intranquilidad, aumento de la frecuencia cardíaca, insomnio, etc., lo que se asemeja a los cuadros de abstinencia de las toxicomanías clásicas. Por otro lado, se ha propuesto como señal de tolerancia un aumento de la frecuencia cardíaca durante el juego, y una reducción de la misma más rápida en jugadores patológicos respecto a otro tipo de jugadores (Griffiths, 1993). Otro elemento esencial en las adicciones, ya apuntado anteriormente, es el *craving*, y en este sentido algunos autores han señalado que el «ansia por jugar» expresado por los ludópatas es equivalente al *craving* de los adictos a sustancias psicoactivas (Castellani y Rugle, 1995).

- *Tendencia a las recaídas.*

La tendencia a la recaída es un elemento común en la ludopatía y en todas las adicciones, y representa un fenómeno clínico de gran importancia que dificulta la instauración de un tratamiento eficaz a largo plazo (Miller, 1980; Goldstein, 1994; Drummond *et al.*, 1995).

- *Antecedentes de conductas relacionadas con ADHD en la infancia.*

Hallazgos similares a los comentados anteriormente, que han sido observados en ludópatas en relación con esta cuestión, se han encontrado también en pacientes con adicciones químicas, tanto en alcohólicos como en adictos a otras sustancias (Carlton y Manowitz, 1992; Rugle y Melamed, 1993).

- *Antecedentes familiares de adicciones.*

En estudios sobre muestras clínicas de jugadores patológicos se ha observado hasta un 40% de conductas adictivas en familiares de primer grado, fundamentalmente de alcoholismo.

- *Respuesta al tratamiento.*

Uno de los argumentos que se ha utilizado para hacer hincapié en la semejanza de la ludopatía con el resto de las conductas adictivas, es la respuesta favorable al tratamiento aplicado en otras dependencias, y fundamentalmente a los modelos de tratamiento psicoterapéutico, que son los más ampliamente extendidos en la actualidad.

Hallazgos biológicos a favor de la hipótesis adictiva en la ludopatía

En las muestras de jugadores patológicos se han llevado a cabo diversos estudios en relación a determinados componentes presentes en otras adicciones:

- Los niveles de GABA en LCR de ludópatas no mostraban diferencias significativas respecto a controles (Roy *et al.*, 1989a).
- Respecto a la actividad dopaminérgica, las investigaciones llevadas a cabo por el grupo de Roy en las que estudiaban los niveles de varias monoaminas y sus metabolitos en plasma, orina y en LCR, no observaron diferencias respecto al grupo control en relación a la dopamina (Roy *et al.*, 1988), aunque en un estudio reciente de otro grupo se encontraron niveles disminuidos de dopamina e incrementados de sus metabolitos en el LCR (Bergh *et al.*, 1997).
- Los niveles plasmáticos de beta-endorfinas en una muestra de jugadores patológicos: aunque no se encontraron diferencias globales en ludópatas respecto a la muestra control, al comparar el tipo de juego observaron que los adictos a las carreras de caballo tenían menores niveles de beta-endorfinas que los jugadores de máquinas y los controles (Blaszczynski *et al.*, 1986b).

Hipótesis etiopatogénica

Las diferentes investigaciones ofrecen evidencias de que la activación dopaminérgica es un mecanismo común observado en todas las drogas adictivas, sea cual fuere su mecanismo inmediato de acción. En este sentido, cada vez son más los autores que consideran que la estimulación de las vías del refuerzo y las alteraciones neuroquímicas, que se producen como consecuencia de la misma, es lo que hace que una droga o una conducta se convierta en adictiva; es decir, que no es la estimulación de las neuronas dopaminérgicas y el consiguiente incremento de dopamina a nivel sináptico, sino los efectos directos o indirectos de dicho neurotransmisor sobre la activación de los distintos receptores dopaminérgicos a nivel postsináptico, lo que provoca el efecto de refuerzo (Wise y Bozarth, 1987). Por este motivo, los hallazgos negativos en cuanto a no diferencias en ludópatas respecto al grupo control de los niveles de dopamina y sus metabolitos obtenidos por el grupo de Roy antes comentados, no descartan la hipótesis que estamos considerando, ya que estos hallazgos no ofrecen información sobre el estado de los receptores dopaminérgicos y su funcionalidad, que podrían estar alterados en los jugadores patológicos.

Sin embargo, lo referido hasta ahora no explicaría por qué sólo una pequeña parte de los individuos que consumen sustancias psicoactivas o se involucran en conductas potencialmente adictivas, acaban desarrollando un trastorno adictivo. Se ha propuesto como hipótesis que algunos individuos presentan un déficit de dopamina en el área cerebral del refuerzo, ya sea de causa genética o ambiental, lo que les provocaría sentimientos generales de malestar. Estos sujetos podrían involucrarse en actividades (adicciones comportamentales como la ludopatía) o en el consumo de sustancias (adicciones químicas) con el objeto de aumentar la transmisión dopaminérgica y restablecer la deficitaria neurotransmisión de este sistema. Esta explicación constituye la hipótesis de la adicción como forma de «automedicación» (Sunderwirth y Milkman, 1991), y explicaría también la frecuencia con la que las adicciones en general se presentan asociadas en un mismo individuo, ya sea a la vez o secuencialmente en el tiempo.

Otras hipótesis con implicaciones biológicas etiopatogénicas

Algunos autores consideran que la ludopatía podría incluirse en el espectro de otras enfermedades mentales, como los trastornos afectivos o los trastornos obsesivo-compulsivos. En ambos tipos de patologías existen numerosas evidencias de la implicación biológica como fundamento en su etiopatogenia, por lo que si alguna de estas hipótesis fuera acertada en relación a la ludopatía, las repercusiones serían de gran interés, no sólo teóricamente, sino también por las implicaciones terapéuticas que supondría. Sin embargo, los datos disponibles en la actualidad no permiten, en nuestra opinión, considerar el juego patológico como una variante o una forma de manifestarse de este tipo de trastornos.

La ludopatía como un trastorno del ánimo

A pesar de la elevada incidencia de cuadros depresivos en ludópatas respecto a la población general —en algunos estudios llega a ser hasta del 75%—, que ha llevado a algunos autores a considerar el juego patológico como una variante de la patología afectiva (Morán, 1979; Cusack *et al.*, 1993), la mayor parte de los cuadros afectivos observados en jugadores no son de carácter primario, sino que parecen constituir un trastorno reactivo a las consecuencias negativas del juego, y suelen mostrar una evolución rápidamente favorable de la sintomatología depresiva sin necesidad de instaurar un tratamiento antidepressivo (Sáiz Ruiz *et al.*, 1992). Otros datos en contra de esta teoría son los resultados obtenidos en ludópatas con la prueba de la dexametasona, en la que todos los jugadores estudiados fueron supresores, incluyendo aquellos que mostraban en las pruebas psicológicas puntuaciones altas en las medidas de depresión (Ramírez *et al.*, 1988), y por otro lado la incidencia de trastornos afectivos en los antecedentes familiares de los ludópatas no muestra diferencias significativas respecto a la población general (Sáiz Ruiz *et al.*, 1992).

La ludopatía en el espectro del trastorno obsesivo-compulsivo (TOC)

Algunos autores apuntaron esta posible relación al observar que en una muestra de 25 ludópatas, el 25% fueron diagnosticados de un trastorno obsesivo compulsivo (Linden *et al.*, 1986), y por otro lado diversos teóricos empezaron a cuestionarse la homogeneidad del diagnóstico del trastorno obsesivo-compulsivo y a considerar éste como una entidad más amplia que constituiría un «espectro» continuo entre la compulsividad y la impulsividad y en el que tendrían cabida trastornos como el síndrome de Gilles de la Tourette, la tricotilomanía, las parafilias, el ADHD y el juego patológico entre otros. Sin embargo, en nuestra opinión existen numerosos argumentos en contra de la relación entre ludopatía y trastorno obsesivo-compulsivo en distintas áreas, entre los que merece la pena destacar:

- A nivel teórico, la «duda patológica», elemento esencial en el TOC, no se observa en los trastornos impulsivos como la ludopatía (Rasmussen y Eisen, 1992); tampoco la conducta de jugar, al menos en sus fases iniciales, es considerada como absurda por el sujeto; y en contra de la característica esencial de las compulsiones, el acto de jugar es egosintónico, es decir, que es consonante con los deseos conscientes inmediatos del sujeto.

- En estudios epidemiológicos sobre familiares de primer grado de enfermos con TOC, no se han encontrado diferencias respecto a los controles en la prevalencia de ludopatía, en contra de lo que cabría esperar si hubiera una relación entre ambos trastornos (Black *et al.*, 1994).

- Desde el punto de vista biológico, la prueba de estimulación con clomipramina muestra resultados opuestos en ambos tipos de trastornos, ya que mientras que en los ludópatas se observa, como ya hemos comentado, una respuesta aplanada de prolactina (Moreno, 1991), en los pacientes con trastorno obsesivo-compulsivo se obtiene un incremento de la misma (López-Ibor *et al.*, 1991), lo que indicaría distintos mecanismos biológicos en la etiopatogenia de ambos trastornos.

Estudio del componente genético en el juego patológico

La elevada incidencia de antecedentes familiares de ludopatía observada en los estudios sobre muestras clínicas de jugadores patológicos, que oscila según los autores alrededor del 20% en familiares de primer grado y hasta un 35% si se consideran también los de segundo grado, ha llevado a considerar el posible papel de un componente genético en el desarrollo de este trastorno. Por otro lado, existen evidencias de condicionamiento genético en otros trastornos que se han relacionado con el juego, como son el consumo de alcohol, el consumo de tabaco, café y té, así como en la vulnerabilidad a la acción reforzante de algunas sustancias (Mello y Griffiths, 1987; Carney *et al.*, 1991; Seale y Carney, 1991).

La «revolución» que en el campo de la investigación genética ha supuesto el desarrollo de técnicas de genética molecular, permite el estudio directo de posibles genes candidatos basándose en su teórico papel etiopatogénico en relación con los hallazgos biológicos obtenidos mediante otros procedimientos de investigación. Los estudios de epidemiología genética como los llevados a cabo con gemelos (mono y dicigóticos) y con adoptados —eslabón de alguna manera obligado en la investigación de la base genética de un determinado trastorno—, suponen sin embargo un gran esfuerzo en tiempo y económico sobre todo en patologías con una incidencia relativamente reducida como es el juego patológico, en la que resulta complicado obtener una muestra suficientemente amplia para poder obtener resultados; en este tipo de trastornos puede estar justificada la realización directa de estudios genéticos de *linkaje* y/o estudios de asociación, más asequibles para la investigación. Por otro lado, los resultados de diversas investigaciones de epidemiología genética en sujetos adoptados con trastornos por abuso de sustancias han mostrado en general la existencia de un componente genético en su etiopatogenia (Cadoret *et al.*, 1995).

Genes candidatos: MAO-A y MAO-B

La monoamino-oxidasa (MAO) es una de las enzimas implicadas en la degradación de las aminas cerebrales que actúan como neurotransmisores y se distinguen dos isoenzimas, la MAO-A y la MAO-B. A pesar de que la serotonina es un sustrato preferente para la MAO-A, en las neuronas serotoninérgicas del sistema nervioso central se expresa fundamentalmente la otra isoenzima, la MAO-B, desconociéndose por el momento el significado de este hallazgo. Por su parte la MAO-A a nivel cerebral se expresa sobre todo en las neuronas catecolaminérgicas, y entre ellas en las dopaminérgicas (Westlund *et al.*, 1993).

Los genes de la MAO-A y de la MAO-B se encuentran muy próximos entre sí, en el brazo corto del cromosoma X. Muy próximo a ellos se encuentra el gen responsable de la enfermedad de Norrie -todos ellos en la región p11.4-p11.3- (Levy *et al.*, 1989).

La base teórica que sustenta el estudio de estos genes como genes candidatos es:

- La hipótesis del déficit serotoninérgico investigada por nuestro grupo, con los resultados expuestos anteriormente, y principalmente el hallazgo repetido de una actividad MAO-B disminuida en jugadores patológicos (Carrasco *et al.*, 1994; Blanco *et al.*, 1996).

- La constatación de que la actividad MAO está determinada genéticamente, al menos de forma parcial (Fowler *et al.*, 1982; Kwan *et al.*, 1992).

- La ausencia de actividad de la MAO-A en el cultivo de fibroblastos en algunos varones afectados de la enfermedad de Norrie (Chen *et al.*, 1995), que presentaban además trastornos de conducta impulsivo-agresiva. Se pudo determinar una mutación estructural en el gen de la MAO-A en estos sujetos. La actividad funcional de la MAO-A se considera genéticamente determinada, y se han asociado diferentes niveles de actividad de la isoenzima con alelos específicos del gen estructural (Hotamisligil y Breakefield, 1991).

- Algunos autores han encontrado una asociación con determinado polimorfismo en el gen de la MAO-A, en individuos con un inicio precoz de alcoholismo/abuso de sustancias (Vanyukov *et al.*, 1995). Por otro lado, la disminución de la actividad MAO-B en alcohólicos se ha relacionado con la posible presencia de un inhibidor o de una variante polimórfica de dicha isoenzima en esta población. (Devor *et al.*, 1993).

Los receptores de la dopamina como genes candidatos

Teniendo en cuenta las consideraciones que hemos apuntado en relación a la implicación de la dopamina en la etiopatogenia de las conductas adictivas, y fundamentalmente las referencias a que su papel podría estar mediado por cambios en la sensibilidad o respuesta de los receptores, éstos se proponen como posibles genes candidatos. Considerando los hallazgos descritos en trastornos relacionados con la ludopatía, puede ser de interés estudiar los receptores dopaminérgicos que señalamos a continuación:

• *El receptor D2 (DRD2).*

El gen regulador de la síntesis de este subtipo de receptor de la dopamina está situado en el brazo largo del cromosoma 11, en la región 11q22.3-q23 (Grandy *et al.*, 1989).

Se ha encontrado un defecto genético molecular en este receptor en diversos trastornos, que incluyen adicciones, impulsividad y conductas compulsivas: alcoholismo, toxicomanías, obesidad, hábito de fumar, trastorno por déficit de atención, síndrome de Tourette, etc. (Comings *et al.*, 1994; Holden, 1994), y recientemente también en la ludopatía (Comings *et al.*, 1996).

Blum y colaboradores sugieren una asociación entre determinados polimorfismos en el DRD2 y la «conducta impulsiva-adictiva-compulsiva», a la que denominan «Síndrome de la deficiencia en el refuerzo» –*Reward Deficiency Syndrome*– (Blum *et al.*, 1995), por lo que este receptor podría tener algún papel en la etiopatogenia de la ludopatía.

• *El receptor D4 (DRD4).*

El gen regulador de la síntesis del DRD4 está situado en el brazo corto del cromosoma 11, en la región 11p15.5 (Gelernter *et al.*, 1992).

Se ha encontrado relación entre determinados polimorfismos en este receptor y algunos trastornos de personalidad que incluyen conductas impulsivas y/o agresivas (trastorno borderline y el trastorno antisocial de la personalidad). La conducta antisocial («psicopatía») es un rasgo que con una frecuencia superior a la población general se encuentra tanto en ludópatas como entre sus antecedentes familiares (Van Tohl *et al.*, 1992).

En la actualidad nuestro grupo está llevando a cabo un estudio de asociación genética sobre estos genes candidatos, tanto los de la MAO-A y B como los dos subtipos de receptores dopaminérgicos citados en jugadores patológicos; los resultados preliminares apuntan una asociación entre una de las variantes alélicas del polimorfismo DRD4 y la ludopatía, fundamentalmente en las ludópatas del sexo femenino (Pérez de Castro *et al.*, 1997).

REFERENCIAS

- Allcock, C.C. & Grace, D.M. (1988). Pathological gamblers are neither impulsive nor sensation seekers. *Aust NZ J Psychiatry*, 22 (3): 307-311.
- American Psychiatric Association (1980). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 3rd ed. Washington DC.
- American Psychiatric Association (1987). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 3rd ed. revised. Washington DC.
- American Psychiatric Association (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th. ed. Washington DC.
- Anderson, G. & Brown, R.I.F. (1984). Real and laboratory gambling, sensation seeking and arousal. *Br. J. Psychol.*, 75, 401-410.
- Anderson, G. & Brown, R.I.F. (1987). Some applications of reversal theory to the explanation of gambling and gambling addictions. *Journal of Gambling Behavior*, 3 (3), 179-189.
- Asberg, M., Traskman, L. & Thoren P. (1976). 5-HIAA in the cerebrospinal fluid -a biochemical suicide predictor? *Arch. Gen. Psychiatry*, 33, 1193-1197.
- Asberg, M., Nordstrom, P. & Traskman-Bendz L. (1986) Biological factors in suicide. En A. Roy (Ed.), *Suicide*. Baltimore: William & Wilkins.

- Ballenger, J.C., Goodwin, K.F., Major, L.F. & Brown G.L. (1979). Alcohol and central serotonin metabolism in man. *Arch. Gen. Psychiatry*, 36, 224-227.
- Ballenger, J.C., Post, R.M., Jimerson, D.C., et al. (1983). Biochemical correlates of personality in normals. *Personality Individual Differences*, 4, 615-625.
- Bergh, C., Eklund, T., Sodersten, P. & Nordin, C. (1997). Altered dopamine function in pathological gambling. *Psychological Medicine*, 27 (2), 473-475.
- Black, D.W., Golstein, R.B., Noyes, R. & Blum, N. (1994). Compulsive behaviors and Obsessive-Compulsive Disorder (OCD): Lack of a relationship between OCD, eating disorders, and gambling. *Compr. Psychiatry*, 35 (2), 145-148.
- Blanco, C., Oresanz-Muñoz, L., Blanco-Jerez, C. & Sáiz Ruiz, J. (1996). Pathological gambling and platelet MAO activity: A psychobiological study. *Am. J. Psychiatry*; 153, 119-121.
- Blaszczynski, A.P., Wilson, A., McConaghy, N. (1986a). Sensation seeking and pathological gambling. *Br. J. Addict.* 81, 113-117.
- Blaszczynski, A.P., Winter, S.W. & McConaghy, N. (1986b). Plasma endorphin levels in pathological gambling. *Journal of Gambling Behavior*. 2 (1), 3-4.
- Blum, K., Sheridan, P.J., Wood, R.C., Braverman, E.R., Chen, T.J. & Comings, D.E. (1995). Dopamine D2 receptor gene variants: Association and linkage studies in impulsive-addictive-compulsive behaviour. *Pharmacogenetics*, 5, 121-141.
- Brown, R.I.F. (1986). Arousal and sensation-seeking components in the general explanation of gambling and gambling addictions. *Int. J. Addict*, 21, 1001-1016.
- Brown, G., Ebert, M., Goyer, P. et al. (1982). Aggression, suicide and serotonin. *Am. J. Psychiatry*, 139, 741-746.
- Buchsbaum, M.S., Haier, R.J. & Murphy, D.L. (1977). Suicide attempts, platelet monoamine oxidase and the average evoked response. *Acta Psychiatr Scand*, 56, 69-79.
- Buchsbaum, M.S., Goodwin, F. & Muscettola, G. (1981). Urinary MHPG, stress response, personality factors and somatosensory evoked potentials in normal subjects and patients with affective disorders. *Neuropsychobiology*, 7, 212-224.
- Cadore, R.J., Yates, W.R., Troughton, E., Woodworth, G. & Stewart, M.A. (1995). Adoption study demonstrating two genetic pathways to drug abuse. *Arch. Gen. Psychiatry*, 52 (1), 42-52.
- Carlton, P.L. & Goldstein, L. (1987). Psychological determinants of pathological gambling. En T. Galski (Ed.), *Handbook of Pathological Gambling*. Springfield, IL: Charles C Thomas.
- Carlton, P.L. & Manowitz P. (1987). Physiological factors as determinants of pathological gambling. *Journal of Gambling Behavior*, 3 (4), 274-285.
- Carlton, P.L., Manowitz, P., McBride, H. & Goldstein L. (1987). Attention deficit disorder and pathological gambling. *J. Clin. Psychiatry*, 48 (12), 487-488.
- Carney, J.M., Cheng, M.S., Wu, C. & Seale, T. (1991). Issues surrounding the assesment of the genetic determinants of drugs as reinforcing stimuli. *J. Addict. Dis.*, 10 (1-2), 163-177.
- Carrasco, J.L., Sáiz Ruiz, J., Hollander, E., César, J. & López-Ibor, J.J. Jr. (1994). Low platelet monoamine oxidase activity in pathological gambling. *Acta Psychiatr Scand*, 90, 427-431.
- Castellani, B. & Rugle, L. (1995). A comparison of pathological gamblers to alcoholics and cocaine misusers on impulsivity, sensation seeking, and craving. *Int. J. Addict*, 30 (3), 275-289.
- Chen, Z.Y., Denney, R.M. & Breakefield, X.O. (1995). Norrie disease and MAO genes: nerarest neighbors. *Hum. Mol. Genet*, 4, 1729-1737.
- Coccaro, E.F. (1989). Central serotonin and impulsive aggression. *Br. J. Psychiatry*, 155 (suppl. 8), 52-62.
- Coccaro, E.F., Astill, J.L., Szeleley, P.J. & Malkowicz, D.E. (1990). Serotonin in personality disorder. *Psychiatric Annals*, 20/10, 587-592.
- Comings, D.E., Comings, B.G., Muhleman, D., et al. (1991). The Dopamine D2 Receptor Locus as a Modifying Gene in Neuropsychiatric Disorders. *JAMA*, 266, 1793-1800.
- Comings, D.E., Muhleman, D., Ahn, C., Gysin, R. & Flanagan, S.D. (1994). The dopamine D2 receptor gene: A genetic risk factor in substance abuse. *Drug Alcohol Depend*, 34 (3), 175-180.
- Cusack, J.R., Malaney, K.R., De Pry, D.L. (1993). Insights about pathological gamblers. 'Chasing losses' in spite of the consequences. *Postgrad Med.*, 93 (5), 169-176.
- De Caria, C.M., Hollander, E., Grossman, R., Wong, C.M., Mosovich, S.A. & Cherkasky, S. (1996). Diagnosis, neurobiology, and treatment of pathological gambling. *J. Clin. Psychiatry*, 57 (8) (suppl), 80-83.
- Devor, E.J., Cloninger, C.R., Kwan, S.W. & Abell, C.W. (1993). A genetic familia! study of Monoamine Oxidase-B activity and concentration in alcoholics. *Alcoholism-Clinical and Experimental Research*, 17 (2), 263-267.
- Dickerson, M. (1989). Gambling: A dependence without a drug. *International Review of Psychiatry*, 1, 152-172.
- Dickerson, M., Hinchy, J. & Fabre, J. (1987). Chasing, arousal and sensation seeking in off-course gamblers. *Br. J. Addict*, 82, 673-680.

- Drummond, D.L., Tiffany, S.T., Glautier, S. & Remington, B. (1995). Cue exposure in understanding and treating addictive behaviours. En D.L. Drummond, S.T. Tiffany, S. Glautier & B. Remington (Eds.), *Addictive Behaviour* (pp. 1-20). New York: John Wiley & Sons.
- Fowler, C.J., Von Knorring, L. & Oreland, L. (1980). Platelet monoamine oxidase activity in sensation seekers. *Psychiatry Res*, 3, 273-279.
- Frank, S.H. (1993). Expectations disease: A model for understanding stress, control and dependent behaviour. *Fam. Pract.*, 10 (1), 23-33.
- Gelernter, J., Kennedy, J.L., Van Tol, H.H.M. & Civelli, O. & Kidd, K.K. (1992). The D4 Dopamine Receptor (DRD4) Maps to Distal 11p Close to HRAS. *Genomics*, 13, 208-210.
- Goldstein, A. (1994). *Addiction*. New York: W.H. Freeman and Company.
- Goldstein, L., Manowitz, P., Nora, R., Swartzburg, M. & Carlton P. (1985). Differential EEG Activation and Pathological Gambling. *Biol. Psychiatry*, 20, 1232-1234.
- Gottfries, C.G., Oreland, L., Wiberg, A. & Winblad, B. (1985). Lowered monoamine oxidase activity in brains from alcoholic suicides. *J. Neurochem.*, 25, 667-673.
- Grandy, D.K., Litt, M. & Allen, L. *et al.* (1989). The human dopamine D2 receptor gene is located on chromosome 11 at q22-23 and identifies a Taq I RFLP. *Am. J. Hum. Genet.*, 45, 778-785.
- Griffiths, M. (1993). Tolerance in gambling: An objective measure using the psychophysiological analysis of male fruit machine gamblers. *Addict. Behav.*, 8 (3), 365-372.
- Haller, R. & Hinterhuber, H. (1994). Treatment of pathological gambling with carbamazepine. *Pharmacopsychiatry*, 27 (3), 129.
- Hallman, J., Sakurai, E. & Oreland, L. (1990). Blood platelet monoamine oxidase activity, serotonin uptake and release rates in anorexia and bulimia patients and in healthy controls. *Acta Psychiatr. Scand.*, 81, 73-77.
- Holden, C. (1994). A cautionary genetic tale: The sobering story of D2. *Science*, 264, 1696-1697.
- Hollander, E., Frenkel, M., De Caria, C., Truong, S. & Stein, D.J. (1992). Treatment of pathological gambling with clomipramine (letter). *Am. J. Psychiatry*, 149 (5), 710-711.
- Hotamisligil, G.S. & Breakefield, X.O. (1991). Human monoamine oxidase A gene determines levels of enzyme activity. *Am. J. Hum. Genet.*, 49 (2), 383-392.
- Kusyszyn, I. (1977). How gambling saved me from a misspent sabbatical. *J. Humanistic Psychology*, 17 (3), 19-34.
- Kwan, S.W., Bergeron, J.M. & Abell, C.W. (1992). Molecular properties of monoamine oxidases A and B. *Psychopharmacology Berl*, 106, suppl, 1-5.
- Leary, K. & Dickerson, M. (1985). Levels of arousal in high and low frequency gamblers. *Behaviour Research and Therapy*, 23 (6), 635-641.
- Lesieur, H.R., Blume, S.B. & Zoppa, R.M. (1986). Alcoholism, drug abuse and gambling. *Alcohol: Clin. Exp. Res.*, 10 (1), 33-38.
- Levitt, P., Pintar, J.E. & Braekfield, X.O. (1982). Immunocytochemical demonstration of monoamine oxidase B in brain astrocytes and serotonin neurons. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 79, 6385-6389.
- Levy, E.R., Powell, J.F., Buckle, V.J., Hsu, Y.P., Breakefield, X.O. & Craig, I.W. (1989). Localization of human monoamine oxidase-A gene to Xp11.23-11.4 by in situ hybridization: Implications for Norrie disease. *Genomics*, 5 (2), 368-370.
- Linden, R.D., Pope, H.G. & Jonas, J.M. (1986). Pathological gambling and major affective disorder: Preliminary findings. *J. Clin. Psychiatry*, 47, 201-203.
- Linnoila, M., Virkkunen, M., Scheinin, M., Nunttila, A., Rimond, R. & Goodwin, F. (1983). Low cerebrospinal fluid 5-Hydroxyindolacetic acid concentration differentiates impulsive from nonimpulsive violent behavior. *Life Sci.*, 33, 2609-2614.
- López-Ibor Aliño, J.J., Lana, F. & Sáiz Ruiz, J. (1990). Conductas autolíticas impulsivas y serotonina. *Actas Luso-Esp. Neurol. Psiquiatr.*, 18 (5), 316-325.
- Mann, J.J., Stanley, M., McBride, P.A. *et al.* (1986). Increased serotonin-2 and beta-adrenergic receptor binding in the frontal cortices of suicide victims. *Arch. Gen. Psychiatry*, 43, 954-959.
- McConaghy, N. (1983). Agoraphobia, compulsive behaviours and behaviour completion mechanisms. *Aust. NZ J. Psychiatry*, 17, 170-179.
- Mello, N.K. & Griffiths, R.R. (1987). Alcoholism and drug abuse: an overview. En H.Y. Meltzer (Ed.), *Psychopharmacology: The third generation of progress*. New York: Raven Press.
- Miller, W.R. (1980). The addictive behaviors. En W.R. Miller (Ed.), *The Addictive Behaviors*. Oxford: Pergamon Press.
- Moran, E. (1979). Varieties of pathological gambling. *Br. J. Psychiatry*, 116, 593-597.
- Moreno, I. & Sáiz Ruiz, J. (1991). Tratamiento de un caso de ludopatía (juego patológico) con sales de litio. En *Anuario Psiquiátrico*. (pp. 249-254). Barcelona: Prous.
- Moreno, I. (1991). *Juego patológico: Estudio clínico y neuroquímico*. Tesis doctoral no publicada. Universidad de Alcalá de Henares.

- Moskowitz, J.A. (1980). Lithium and lady luck. *New York State Journal of Medicine*, 785-788.
- Oreland, L., Fowler, C.J. & Schalling, D. (1981). Low monoamine oxidase activity in cigarette smokers. *Life Sci.*, 29, 2511-2518.
- Orford, J. & McCartney, J. (1990). Is excessive gambling seen as a form of dependence? Evidence from the community and the clinic. *Journal of Gambling Studies*, 6, 139-152.
- Organización Mundial de la Salud. (1992). *Décima Revisión de la Clasificación Internacional de las Enfermedades. Trastornos mentales del comportamiento y desarrollo*. Madrid: Meditor.
- Paul, S.M., Rehavi, M., Skolnick, P. et al. (1984). High affinity binding of antidepressants to biogenic amine transport sites in human brain and platelet: Studies in depression. En R.M. Post & J.C. Ballenger (Eds.), *Neurobiology of Mood Disorders* (pp. 846-853). Baltimore: Williams and Wilkins.
- Pérez de Castro, I., Ibáñez, A., Torres, P., Sáiz Ruiz, J. & Fernández-Piqueras, J. (1997) Genetic association study between pathological gambling and a functional DNA polymorphism at the D4 receptor. *Pharmacogenetics*, 7, 345-348.
- Ramírez, L.F., McCormick, R.A., Russo, A.M. & Taber, J.I. (1983). Patterns of substance abuse in pathological gamblers undergoing treatment. *Addict Behav.*, 8, 425-428.
- Ramírez, L.F., McCormick, R.A. & Lowy, M.T. (1988). Plasma cortisol and depression in pathological gamblers. *Br. J. Psychiatry*, 153, 684-686.
- Rasmussen, S.A. & Eisen, J.L. (1992). The epidemiology and differential diagnosis of obsessive compulsive disorder. *J. Clin. Psychiatry*, 53, suppl, 4-10.
- Roy, A., Adinoff, B., Roehrich, L. et al. (1988). Pathological gambling: A psychobiological study. *Arch. Gen. Psychiatry*, 45, 369-373.
- Roy, A., DeJong, J., Ferraro, T. et al. (1989). CSF GABA and neuropeptides in pathological gamblers and normal controls. *Psychiatry Research*, 30 (2), 137-144.
- Rugle, L. & Melamed, L. (1993). Neuropsychological assessment of attention problems in pathological gamblers. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 181 (2), 107-112.
- Sáiz Ruiz, J., Carrasco, J.L. & Moreno, I. (1993). Investigaciones neuroquímicas en el juego patológico (ludopatía). *Farmacología del SNC*, 7 (3), 89-96.
- Sáiz Ruiz, J., Moreno, I. & López-Ibor, J.J. (1992). Ludopatía: Estudio clínico y terapéutico-evolutivo de un grupo de jugadores patológicos. *Actas Luso-Españolas de Neurología, Psiquiatría y Ciencias Afines*, 20 (4), 189-197.
- Schalling, D., Asberg, M., Edman, G. & Oreland, L. (1987). Markers for vulnerability to psychopathology: temperamental traits associated with platelet activity. *Acta Psychiatr. Scand.*, 76, 1172-1182.
- Scooler, C., Zahn, T.P., Murphy, D.L. & Buchsbaum, M.S. (1978). Psychological correlates of monoamine oxidase activity in normals. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 166, 177-186.
- Seale, T.W. & Carney, J.M. (1981). Genetic determinants of susceptibility to the rewarding and other behavioral actions of cocaine. *J. Addic. Dis.*, 10 (1-2), 141-162.
- Stanley, M., Mann, J.J. (1983). Increased serotonin-2 binding sites in frontal cortex of suicide victims. *Lancet*, 1, 214-216.
- Stanley, M., Virgilio, J. & Gherson, S. (1982). Titrated imipramine binding sites are decreased in the frontal cortex of suicides. *Science*, 216, 1337-1339.
- Stanley, M.S., Trakman-Benz, L. & Dorovini-Zis, K. (1985). Correlations between aminergic metabolites simultaneously obtained from human CSF and brain. *Life Sci.*, 37, 1279-1286.
- Sullivan, J.L., Cavenar, J.O. Jr., Maltbie, A.A., Lister, P. & Zung, W.K. (1979). Familial biochemical and clinical correlates of alcoholics with low platelet monoamine oxidase activity. *Biol Psychiatry*, 14 (2), 385-394.
- Sunderwirth, S.G. & Milkman, H. (1991). Behavioral and neurochemical commonalities in addiction. *Contemporary Family Therapy*, 13 (5), 421-434.
- Van Tol, H.H.M., Wu, C.M., Guan, H.C. et al. (1992). Multiple dopamine D4 receptor variants in the human population. *Nature*, 358, 149-152.
- Vanyukov, M.M., Moss, H.B., Yu, L.M., Tarter, R.E. & Deka, R. (1995). Preliminary evidence for an association of a dinucleotide repeat polymorphism at the MAO-A gene with early onset alcoholism / substance abuse. *Am. J. Med. Genet.*, 60, 122-126.
- Virkkunen, M., Nuutila, A., Goodwin, F.K. & Linnoila, M. (1987). CSF monoamine metabolite in arsonists. *Arch. Gen. Psychiatry*, 44, 241-247.
- Von Knorring, A.L., Bohman, M., Von Knorring, L. & Oreland, L. (1985). Platelet MAO activity as a biological marker in subgroups of alcoholism. *Acta Psychiatr. Scand.*, 72, 51-58.
- Von Knorring, L., Oreland, L. & Von Knorring, A.L. (1987). Personality traits and platelet MAO activity in alcohol and drug abusing teenage boys. *Acta Psychiatr. Scand.*, 75, 307-314.
- Westlund, K.N., Krakower, T.J., Kwan, S.W. & Abell, C.W. (1993). Intracellular distribution of monoamine oxidase-A in selected regions of rat and monkey brain and spinal cord. *Brain Research*, 612, 221-230.

- Wise, R.A. & Bozarth, M.A. (1987). A Psychomotor Stimulant Theory of Addiction. *Psychological Review*, 94 (4), 469-492.
- Zuckerman, M. (1979). *Sensation seeking: beyond the optimal level of arousal*. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum.
- Zuckerman, M. (1991). *Psychobiology of Personality*. Cambridge: Cambridge University Press.

