



COMILLAS
UNIVERSIDAD PONTIFICIA

ICAI

ICADE

CIHS

FACULTAD DE CIENCIAS HUMANAS Y
SOCIALES

**Alteraciones en el sistema de inhibición
y manejo de las recaídas en pacientes
con dependencia al alcohol.**

Autor/a: Fabiola del Prado

Director/a: Ana María Sion

Madrid

2021/2022

ÍNDICE

1. Introducción al trastorno por consumo de alcohol	3
<i>1.1. Modelos clásicos de alteración del sistema dopaminérgico</i>	<i>5</i>
<i>1.2. Modelo de inhibición en la dependencia I-RISA.</i>	<i>6</i>
2. Medidas psicológicas y psicofisiológicas de los procesos inhibitorios.....	8
3. Alteraciones en la inhibición medidas con PER en pacientes con AUDs	15
4. Uso del componente P3 y predicción de las recaídas en el consumo de alcohol	16
5. Conclusiones	19

1. Introducción al trastorno por consumo de alcohol

El alcohol es una sustancia que se encuentra muy presente en nuestra sociedad y que acarrea múltiples problemas de salud y sociales, siendo una de las prioridades de la salud pública a nivel mundial (Anderson et ál., 2012). El abuso continuado e intensificado del alcohol puede conllevar consecuencias para la persona a nivel de salud, neuropsicológicas y sociales (Mumtaz et ál., 2018). Algunas de las consecuencias negativas a las que se enfrenta la persona con dependencia varían desde consecuencias orgánicas, como patologías hepáticas o patologías neurológicas, como la encefalopatía de Wernicke-Korsakoff; consecuencias psiquiátricas, como trastornos mentales graves, siendo muy habitual en pacientes con dependencia la patología dual; consecuencias psicosociales, que afectan tanto al propio sujeto, com

o al entorno que le rodea; y finalmente alteraciones en la cognición del sujeto (Pereiro y Fernández, 2018).

Las consecuencias producidas por el abuso del alcohol van más allá de la individualidad de la persona consumidora de la sustancia, a un nivel social conllevan un gasto económico y de recursos (Abrahao et ál., 2017). Además, de forma global se establece 38.8% de las muertes son debidas al alcohol siendo la causa del 10% de las muertes en Europa (WHO, 2018).

El consumo de alcohol tiene una alta prevalencia y es la sustancia que más se consume en nuestra sociedad. En Europa encontramos que un 18,1% de la población presenta un trastorno relacionado con el consumo de alcohol (AUDs), en donde el 7,6% manifiestan un uso dependiente de la sustancia (WHO,2018). Como podemos observar en la encuesta sobre alcohol y otras drogas en España (EDADES, 2021) el alcohol prevalece sobre el resto de sustancias psicoactivas, en donde un 93% manifiesta haber consumido esta sustancia a lo largo de su vida. Además, dicha encuesta establece que un 77% de la población ha consumido alcohol en el último año y un 8,8% lo hace de forma diaria (aumento en 1,4 puntos desde la última encuesta en 2017). Además del alto consumo, nos encontramos también con altas prevalencia de los trastornos vinculados al alcohol, en España concretamente encontramos que un 3,9% de los hombres y un 0,7 de las mujeres presenta un trastorno por consumo de alcohol (EDADES, 2021).

El DSM-5 define el trastorno por consumo de alcohol, como “un modelo problemático de consumo de alcohol que provoca un deterioro o malestar clínicamente significativo” (APA, 2013, p. 260). Para su diagnóstico es necesario que el sujeto cumpla con dos de los once criterios diagnósticos durante un plazo mínimo de 12 meses, y estos hacen referencia a la cantidad consumida, los sentimientos en torno a la conducta de beber como el deseo o la frustración, la alteración de la vida cotidiana o de las relaciones premórbidas, la persistencia del consumo a pesar de las consecuencias negativas que conlleva y factores característicos de otras adicciones como son la tolerancia y el síndrome de abstinencia (APA, 2013). El DSM-5 plantea un espectro de gravedad en base al número de criterios que cumple la persona, así podríamos hablar de un trastorno por consumo de alcohol leve (2 a 3 síntomas), trastorno por consumo de alcohol moderado (de 4 a 5) y trastorno por consumo de alcohol grave, si el sujeto cumpliera más de 6 síntomas (APA, 2013).

El alcohol tiene múltiples efectos en nuestro organismo y sobre el comportamiento y en base a diversas variables (características del consumo, la periodicidad, estímulos contextuales del sujeto o características propias del sujeto como rasgos de personalidad o genética) tendrá efectos estimulantes o depresores del sistema, que pueden ser tanto placenteros como desagradables para el sujeto (Pereiro y Fernández, 2018). El impacto del alcohol en nuestro organismo tiene un especial énfasis en el cerebro y las alteraciones abarcan múltiples ámbitos, desde la atención, procesos de memoria y aspectos relacionados con la motivación y carácter de la persona (Cortés et ál., 2013). El consumo de alcohol es especialmente nocivo cuando se trata de un patrón de consumo que consiste en beber grandes cantidades en un corto periodo de tiempo (Cortés et ál., 2013). Una ingesta de grandes cantidades de alcohol, y un consumo continuado y extenso provocan neuroadaptaciones a la sustancia química exógena que se introduce en el organismo (Guardia et ál., 2011; Koob y Volkow, 2016; Corominas et ál., 2015). Entre las alteraciones más características encontramos cambios en el circuito de recompensa y en la corteza prefrontal, en especial en ésta última se ven especialmente dañadas las vías inhibitorias, lo que deriva en el característico bucle de la adicción que se explicará a continuación (Cortés et ál., 2013).

En estudios específicamente de las consecuencias a nivel neuropsicológico que conlleva el alcohol, se han observado alteraciones en la memoria declarativa e implícita (Brown et ál., 2000; Nguyen-Louie et ál., 2016; Squeglia et ál., 2009) y alteraciones

atencionales como falta de concentración y dificultades en mantener una atención sostenida, debido al déficit en la inhibición de estímulos (Everitt et al., 2008). Otras de las afectaciones más comunes son alteraciones en el aprendizaje verbal y problemas en el razonamiento abstracto (Cortés et ál., 2013). De forma global el consumo de alcohol afecta más al procesamiento emocional y la capacidad visoespacial; los lóbulos frontales y el hipocampo son áreas frecuentemente dañadas, esto implica alteraciones en la memoria (principalmente anterógrada) y ejecutivas, con problemas en solución de problemas complejos (Cortés et ál., 2013).

1.1. Modelos clásicos de alteración del sistema dopaminérgico

La adicción se ha estudiado ampliamente a lo largo de los años y en la actualidad existen una gran variedad de modelos explicativos. En el caso de las adicciones a sustancias químicas, se entiende como un proceso causado por la ingesta repetida de una sustancia. En el cual interaccionan diversos factores: aquellos referentes al sujeto como pueden ser la genética, el desarrollo evolutivo de la persona, su historia familiar o la existencia de trastornos psicopatológicos; así como factores del momento sociocultural en el que se desarrolla y por últimos aquellos relacionados con la sustancia ingerida (Goldstein y Volkow, 2002).

En un inicio y hasta poco después del comienzo del siglo XXI, se mantenía la teoría neurobiológica como teoría prevalente, en la que se sostiene que en la adicción se explica a través de alteraciones del proceso de recompensa, que tiene lugar en el sistema límbico. En este sistema encontramos habitualmente tres vías de liberación de dopamina: la vía mesolímbica, la mesocortical y la nigroestriatal. La *vía mesolímbica* está formada por las proyecciones que surgen del área tegmental ventral (ATV) al núcleo accumbens, estas vías son las que alteran el sistema de recompensa de forma que se atribuye un alto valor motivacional a la sustancia y se devalúan otros reforzadores naturales (Baler y Volkow, 2006; Corominas et ál., 2015). La *vía mesocortical*, esta vía parte del ATV, llega hasta las áreas córtico-frontales, y la liberación de dopamina en esta área conduce hacia una hipoactivación de la corteza prefrontal y, por tanto, sus funciones quedan alteradas (Corominas et ál., 2015). De esta forma, cuando se presente el estímulo y desde el sistema límbico surja el deseo de beber, el córtex prefrontal, encargado habitualmente de frenar estos deseos, no ejercerá su función debido a esta hipoactivación. Por último, encontramos las *vías nigroestriadas*, estas conectan la

sustancia negra con el estriado dorsal y son las encargadas de generar el hábito, por lo que tienen gran influencia a la hora de desarrollar la dependencia (Corominas et ál., 2015).

Los modelos clásicos nos han permitido comprender desde una perspectiva cognitivo conductual el comportamiento de la persona con una adicción, estos modelos en donde destaca el de Blum et ál, (2000); Everitt y Robbins, (2005) y Koob y Volkow (2010). Estos modelos mantienen que la persona comienza consumiendo por un proceso de reforzamiento positivo, es decir, experimenta sensaciones de placer al consumir, pero según continúa el consumo, el efecto de la tolerancia hace que necesite mayores cantidades para experimentar lo previo y pasa finalmente a necesitar la sustancia para conseguir un funcionamiento cerebral “normal” (proceso mantenido por un sistema de reforzamiento negativo). A este cambio de sistemas, subyace un cambio también en los mecanismos neuronales, en donde el estriado dorsolateral cobra importancia. Cuando el comportamiento pasa de ser dirigido por la meta (de obtener placer), a convertirse en algo habitual o automatizado, hay un cambio de control de la zona ventral a la dorsal (Everitt y Robbins, 2016). Desde esta perspectiva la alteración del sistema dopaminérgico (de recompensa) provocaría el mantenimiento de la conducta adictiva.

1.2. Modelo de inhibición en la dependencia I-RISA.

Desde el modelo I-RISA (*Impaired Response Inhibition and Salience Attribution*) de Goldstein y Volkow, (2002) se hace un análisis de las adicciones desde un modelo integrado en donde se tienen en cuenta las estructuras córtico-frontales y su función en las diferentes fases de la adicción. Este modelo define la adicción como una interacción entre dos sistemas: el sistema de control e inhibición y el sistema de atribución de la saliencia de la sustancia adictiva frente a otros estímulos. Ambas funciones se ejecutan en las estructuras córtico-frontales, y en este modelo se propone que son estas estructuras las que más dañadas quedan debido a la adicción.

Respecto a los dos sistemas, entendemos saliencia como la preferencia del sujeto por la sustancia, dando prioridad atencional a los estímulos relacionados con el alcohol, frente a otros reforzadores alternativos (Goldstein y Volkow, 2002). Por otro lado, el concepto control inhibitorio hace referencia a la capacidad cognitiva del sujeto por modular y controlar una respuesta que se está llevando a cabo, pero dicho proceso recoge a su vez otros elementos (Puentes Roza et ál., 2015). En primer lugar, el control

de interferencia es una forma de inhibición que consiste en suprimir aquellos estímulos que no son relevantes para la tarea, de forma que los recursos atencionales no se vean divididos (Bari y Robbins, 2013). Por otro lado, la inhibición de la respuesta o inhibición motora recoge tanto la inhibición de la respuesta prepotente a los estímulos frecuentes y la inhibición de la respuesta en marcha (Bari y Robbins, 2013; Puentes Rozo et ál., 2015).

Esta función pertenece a las funciones ejecutivas y, por tanto, es controlada en su mayoría por el córtex prefrontal (Jones y Graff-Radford, 2021). De hecho, se ha mostrado en estudios de neuroimagen como diferentes áreas de la zona prefrontal se activan en tareas de Go/No-Go (Cai et ál., 2014; Nguyen et ál., 2021; Osimo et ál., 2019). Cuando este sistema está alterado supone que el sujeto tiene que hacer más “esfuerzo” en inhibir un plan de actuación y por tanto requiere más recursos atencionales para ello (Cai et ál., 2014, Petit et ál., 2014).

La conjunción de ambos factores hace que, si se presenta un estímulo relacionado con el alcohol, la saliencia aumenta la probabilidad de que el sujeto dirija su atención hacia el objeto en cuestión y esto aumenta su deseo de beber y, dicho deseo, se hace difícil de controlar debido a la alteración del control inhibitorio, incrementando el riesgo de que aparezcan conductas de búsqueda que deriven en una recaída (Goldstein y Volkow, 2002). Con respecto al concepto de recaída en el proceso de la dependencia, según el modelo de prevención de recaídas, se entiende que una recaída hace referencia al comportamiento de un sujeto que, tras un periodo de abstinencia, vuelve a consumir y recupera el patrón de consumo previo (Koob y Volkow, 2016).

Volviendo al modelo I-RISA, este modelo trata de explicar cómo en la adicción tanto el comportamiento y como las cogniciones de la persona, pasan a estar controladas por un objeto externo, en este caso la sustancia; cuando en población que no tiene una adicción este tipo de conductas se regulan siguiendo procesos *top-down* (guiados por el sistema de supervisión frontal), en la población con adicciones se dan de forma automática ante la presencia del estímulo, contribuyendo así a que aparezca el deseo, la búsqueda y finalmente la recaída (Goldstein y Volkow, 2002; Uhl et ál., 2019). Entrando en un ciclo en donde mantener el periodo de abstinencia se vuelve muy complicado para la persona, debido a estos dos factores mencionados: la saliencia y los problemas de inhibición.

Cómo hemos visto a la adicción subyacen múltiples cambios a nivel cerebral, en donde nuestro cerebro trata de adaptarse a la sustancia exógena que se introduce en el sistema. Dichos cambios tienen repercusiones a nivel comportamental y afectan a nivel funcional al sujeto, llegando incluso a verse reflejado en problemas de salud. No obstante, los cambios a los que se somete el sistema debido al alcohol son en mayor o menor medida reversibles (Bell et ál., 2014; Morie et ál., 2014), dependiendo de diversos factores ambientales, individuales o del propio consumo (como pueden ser la edad de inicio o las cantidades ingeridas). Pero para poder revertirse y normalizarse dichas funciones cognitivas se requiere como mínimo un año de abstinencia (Stavro, Pelletier y Potvin, 2013), o incluso algunos autores nos hablan de un mínimo de dos años (Ridley et ál., 2013). Podemos observar cómo es de gran relevancia una abstinencia prolongada para poder revertir el daño cognitivo y volver a un funcionamiento premórbido, por lo que es fundamental evitar las recaídas, dado que la recuperación y la velocidad de ésta no depende tanto de la cantidad de alcohol ingerida, sino de la duración del periodo de abstinencia y de la periodicidad de consumo previa (Flórez et ál., 2019).

En cuanto al tratamiento del trastorno por consumo de alcohol, desde los enfoques más cognitivo-conductuales, específicamente en aquellos orientados a la abstinencia, encontramos una primera fase de desintoxicación y otra segunda de deshabituación (Cortés et ál., 2018). Es, en esta segunda fase, donde es elemental prevenir las recaídas. Sin embargo, el gran reto de los profesionales se encuentra en el mantenimiento de la abstinencia, en donde se ha encontrado que el 60% de pacientes con trastorno por consumo de alcohol recaen en un periodo máximo de 6 meses (Durazzo and Meyerhoff, 2017; Kirshenbaum et al., 2009). Por otro lado, la eficacia de muchos tratamientos se basa en que funciones como la toma de decisiones, la motivación o el control de impulsos se encuentren preservadas, dado que, de no ser así puede encontrar mayores dificultades en la rehabilitación (Sachdeva et ál., 2016). Es por lo que la medición de las alteraciones cobra especial relevancia y resulta un tema recurrente encontrar e identificar indicadores de vulnerabilidad ante las recaídas.

2. Medidas psicológicas y psicofisiológicas de los procesos inhibitorios

El estudio de las alteraciones psicobiológicas que conlleva la ingesta de alcohol ha ido evolucionando a lo largo de los años, en un primer momento se exploraba a través

de modelos de estudio con animales y actualmente se ha progresado hacia el uso de distintas técnicas de neuroimagen en humanos (Koob y Volkow, 2016; Kramer et ál., 2020). Los estudios con animales nos dieron un sustrato y nos han permitido hacer grandes avances en el mundo de las adicciones. Por ejemplo, un estudio realizado con roedores por Old y Miller (1954), (como se citó en Wolf, 2015), descubrió la existencia una zona destinada al placer en el encéfalo, observando que los animales accionaban compulsivamente la palanca que les daba descargas directamente a esa zona, dejando de lado el resto de reforzadores naturales (como la comida).

Por otro lado, entre las técnicas de neuroimagen encontramos aquellas destinadas a saber *dónde* se produce el problema, es decir, nos permiten conocer las diversas patologías a nivel estructural (Guardia et ál., 2000). De esta forma en pruebas como la Tomografía computarizada Cerebral (TC) o la Resonancia Magnética Cerebral (RM) en pacientes con trastorno por consumo de alcohol, se observa a nivel estructural una atrofia cerebral que se ha comprobado que disminuye tras un periodo de abstinencia, sin embargo, el déficit en la función cognitiva puede mantenerse por lo que conviene combinarlas con técnicas neuropsicológicas que permitan un análisis de la funcionalidad (Guardia et ál., 2000). Entre las técnicas destinadas a analizar la funcionalidad del cerebro encontramos el PET (tomografía por emisión de positrones) y la fMRI (imagen por resonancia magnética funcional), (Guardia et ál., 2000; Luck, 2014). Estas técnicas nos permiten analizar las redes neuronales que se ven implicadas en la realización de una determinada tarea, relacionando la actividad neuronal con el comportamiento del sujeto (Mumtaz et ál., 2018). Por ejemplo, el PET nos ha permitido relacionar la aparición de estímulos condicionados con súbitos estados de “craving”, debido a que se observa un incremento del flujo sanguíneo cerebral en la amígdala y la circunvolución anterior y, sin embargo, una disminución de este en los ganglios basales, ante dichos estímulos relacionados con la sustancia (Guardia et ál., 2000).

En la medición de funciones, otras de las medidas que han demostrado su eficacia son las medidas neuropsicológicas y conductuales. Estas pruebas están destinadas a evaluar alternaciones de las funciones (como la atención o la memoria) a través de pruebas, entre ellas las psicométricas (Verdejo-García y Bechara, 2010). Centrándonos específicamente en aquellos índices destinados a analizar la capacidad de inhibición del sujeto, cabe destacar el test de Stroop, que permite evaluar la interferencia atencional junto con el paradigma Go/No-Go; o el test de descuento

asociado a la demora de recompensa que trata de medir la inhibición afectiva, es decir, mide la capacidad del sujeto por elegir un reforzador demorado frente a uno inmediato (Verdejo-García y Bechara, 2010). En la población con abuso de sustancias la prueba de *Stop Signal* o Señal de Stop muestra tiempos de reacción mayores (a los que presenta la población control), y a pesar de que debido a la naturaleza de los estudios no se puede determinar si estas alteraciones son premórbidas o no, se puede concluir que dichos trastornos correlacionan con una alteración en la inhibición (Goudriaan et ál., 2006 como se citó en Introzzi et ál., 2014). Por otro lado, se ha encontrado en pruebas de Go/No-Go que los pacientes con trastorno por consumo de alcohol presentan déficits en: la inhibición y la activación de la respuesta, problemas atencionales sobre todo en tareas complejas de atención dividida o selectiva, y alteración de las funciones ejecutivas (Czapla et ál., 2015).

Por último, las medidas psicofisiológicas, resulta de gran utilidad en la medición de las alteraciones provocadas por el consumo. Evaluarlas resulta indispensable en la investigación que nos atañe, dado que permiten analizar y medir directamente los procesos subyacentes a la actividad cerebral (Domínguez-Centeno et ál., 2018). La Electroencefalografía (EEG) ha sido la técnica preferida por muchos investigadores debido a que es una técnica poco invasiva, económica, de alta resolución y que permite analizar funcionalmente alteraciones atencionales (Jurado- Barba et ál., 2020; Mumtaz et ál., 2018). Esta consiste en registrar y evaluar los potenciales eléctricos generados por el cerebro (Jurado-Barba et ál., 2020). El procedimiento que se sigue para el registro se realiza de manera no intrusiva, colocando varios electrodos sobre el cuero cabelludo de la persona, quedando así reflejada la actividad cerebral en lo que denominamos electroencefalograma (Luck, 2014).

Una de las metodologías más utilizadas es la de potenciales evento-relacionados (PER), esta técnica permite analizar la actividad eléctrica del cerebro durante la realización de una actividad asociada al procesamiento de la información, registrando la actividad cerebral que se da entre la presentación del estímulo y la respuesta del sujeto (van Dinteren et ál., 2014; Mumtaz et ál., 2018). En base a variables como la polaridad o el tiempo podemos segmentar las ondas que aparecen en el electroencefalograma, identificando componentes clave, haciendo posible de esta forma la evaluación de diferentes momentos del procesamiento de información (Luck, 2014).

De forma global, los PER reflejan la actividad eléctrica cerebral que se genera con un suceso determinado. Se obtienen analizando datos de EEG mientras el sujeto realiza una tarea con una serie de variables manipuladas en laboratorio. De ese conjunto de ondas cerebrales se hace una media y se obtiene una onda única que refleja el procesamiento de información que se ha realizado referido a ese estímulo en concreto (Luck, 2014).

Cuando los sujetos realizan una tarea cognitiva podemos observar a través de los diferentes componentes electrofisiológicos las diferentes fases del procesamiento de la información. Los componentes que se han observado que aparecen con mayor frecuencia son los siguientes: P1, N1, P2, N2, P3 y N4 (P y N refiriéndose a voltaje positivo o negativo). Se considera que P1 y N1 son respuestas que se elicitan en base al estímulo que se presenta y que no se altera con el tipo de tarea que el sujeto realiza, por tanto, se asocia a procesos del filtrado preatencional, que hace relación a propiedades físicas del estímulo y que se altera en base a componentes exógenos (Luck, 2014; Wang et ál., 2001). Por su parte los componentes P2 y N2 se relacionan con un proceso de categorización del estímulo que puede ser tanto automático como voluntario (Daffner et ál., 2000), y hacen referencia a procesos relacionados con el control cognitivo. Por último, la P3 es un componente que se asocia a procesos complejos, como la inhibición. La P3 muestra alteración en base a elementos internos o endógenos, en donde interviene el control atencional y la memoria operativa (Daffner et ál., 2000; Fein y Andrew., 2011; Kamarajan et ál., 2005; Luck, 2014). De esta forma utilizando las tareas o paradigmas indicados, que explicaremos a continuación, y analizando variaciones de los diversos componentes que aparecen en los PER, podremos inferir qué componentes del procesamiento se encuentran alterados. Por ejemplo, evaluaremos habitualmente variaciones en la P3 para identificar procesos de control inhibitorio cuando enfrentamos al sujeto a tareas en las que la inhibición esté presente: como el paradigma Go/No-Go a través de la retención de la respuesta; *Oddball*, a través de la procesos de control atencional (inhibición de la atención a estímulos irrelevantes); o *Stop-signal* en donde se ve la inhibición a través de la cancelación de la respuesta (Brennan et ál., 2018; Jurado-Barba et ál., 2020; Moeller et ál., 2004).

Una de las ventajas de esta técnica frente a las medidas comportamentales es justamente que nos permite identificar en qué fase del procesamiento de información nos encontramos. Un ejemplo clásico es el paradigma de Stroop, en dónde los sujetos

deben nombrar el color de la tinta que aparece, pero no deben leer el color que sale escrito con la tinta. En este tipo de prueba se introduce una interferencia atencional y se evalúa el control atencional (inhibitorio) de esta interferencia por parte del sujeto. Se ha visto en este tipo de experimentos que la población normal tiene tiempos de reacción mayores cuando la tinta y la palabra son incompatibles (por ejemplo, si la palabra “rojo” se presenta con tinta de color “verde”). Y al incluir los PER en el estudio de esta tarea se ha observado que tiempos de reacción mayores en dichos ítems incompatibles, correlacionan con variaciones en la P3. Lo que permite intuir que se deben a fases relacionadas con la inhibición de la interferencia (Luck, 2014).

Otra de sus ventajas, es que nos permite analizar tanto los estímulos atendidos como los no atendidos, permitiendo también de esta forma identificar alteraciones neurocognitivas incluso cuando no se observa ninguna alteración a nivel comportamental (Campanella 2013). La técnica de PER permite analizar el procesamiento que realiza el sujeto sin la necesidad de que haya una respuesta consciente (o voluntaria) (Luck, 2014).

Respecto a los experimentos que se han enfocado en el estudio del control inhibitorio, tres paradigmas clásicos que han guiado múltiples investigaciones: estos son el paradigma *oddball*, la tarea de la señal de Stop y de Go/No-Go que explicaremos a continuación. En primer lugar, el paradigma *oddball* puede implicar la presentación de dos estímulos (paradigma clásico) o de tres (novedoso), en el que el participante debe detectar y contar la presencia de uno de ellos. Su presentación más habitual es en la modalidad auditiva, donde aparece un estímulo diana, de características agudas e infrecuente, además de otro(s) tonos frecuentes y que varían en gravedad. Este tipo de paradigma implica la clasificación estimular y la detección de estímulos por parte del participante, implicando procesos atencionales de orientación, discriminación y clasificación estimular (Kappenman et ál., 2021; Luck, 2014; van Dinteren et ál., 2014). Si a este proceso le añadimos un registro de la actividad cerebral mediante EEG, esto nos permitirá evaluar los procesos anteriormente mencionados, permitiendo la elicitación del componente P3 ante la presentación del estímulo diana, que subyace a procesos de clasificación estimular y de inhibición de los estímulos distractores (Kappenman et ál., 2021; van Dinteren et ál., 2014). La tarea de señal de Stop es otro de los paradigmas frecuentemente utilizados, que consiste en analizar el proceso de inhibición a través de la cancelación de la respuesta que previamente se había puesto en

marcha (Aaron, 2011; Sion et ál., 2017). En esta prueba hay unos estímulos diana que inician una acción, que en algunos casos y de manera imprevista van seguidos de un estímulo de stop, que suele ser auditivos, aunque también puede ser visuales, que demanda al sujeto que pare la acción que estaba realizando (Introzzi et ál., 2014). En ocasiones se introducen estímulos relacionados con el alcohol para analizar el efecto que la saliencia tiene sobre el control inhibitorio (Introzzi et ál., 2014). Al igual que en el paradigma *oddball*, cuando añadimos una medición a través de la electroencefalografía podemos observar cómo se elicitaba la P3 ante la señal de stop, pudiendo analizar así inhibición de la interferencia (en los casos en donde se añaden estímulos relacionados con el alcohol) y el control inhibitorio a través de la cancelación de la respuesta (Sion et ál., 2017).

El último paradigma al que hemos hecho referencia es Go/No-Go, estos experimentos consisten en que los participantes deben, en unos casos, contestar a unos estímulos (Go) y, en otros no contestar al estímulo (No-Go) (Aaron, 2011; Gajewski and Falkenstein, 2013; Petit et ál., 2014). Este tipo de estudios evalúan procesos de inhibición, específicamente de retención de la respuesta (habitualmente motora) (No-Go) y ejecución (Go), (Aaron, 2011; Batschelet et ál., 2021; Smith et al., 2008). Se ha descubierto que hay dos indicadores que aparecen durante el No-Go, aparece un pico negativo entre los 200 y los 300ms (N2) y, posteriormente, otro pico positivo entre los 300 y los 600ms (P3) (Jones et ál., 2013; Smith et al., 2008). Es decir, cuando el sujeto debe hacer la actividad de inhibir una respuesta estas dos ondas muestran un incremento en su amplitud y, por tanto, amplitudes bajas de cualquiera de los dos indicadores implicaría una alteración de los sistemas neuronales relacionados con los procesos de inhibición (Gajewski and Falkenstein, 2013; Kumar et ál., 2021). Concretamente, se ha investigado la diferencia entre la N2 y la P3, obteniendo en experimentos Go/No-Go que No-Go N2 se refiere a la inhibición de la respuesta prematura del plan o al conflicto entre respuestas (entre la urgencia por responder y la demanda impuesta por la tarea de inhibir) (Batschelet et ál., 2021); mientras que No-Go P3 se interpreta como el correlato neurofisiológico del proceso de inhibición de la respuesta motora, que aparece a la vez que la decisión de no ejecutar la respuesta (Gajewski and Falkenstein, 2013). En el estudio de Jones et ál. (2013), se estudia como al disminuir el conflicto de respuestas, es decir, al dar una instrucción en el experimento que resalte la importancia de “no responder” frente a la de “responder rápido” se reduce significativamente la P3,

relacionando directamente la amplitud de la P3 con el control de inhibición necesario para la tarea en cuestión. Sumado a ello, en el estudio realizado por Petit et ál. (2014), también fueron capaces de observar que, cuando la tarea era más complicada (entendiendo como complicada obtener un mayor número de fallos), se obtenían mayores amplitudes de No-Go P3; en comparación con tareas más sencillas en donde la amplitud era inferior. Esta información apoya la relación hipotética entre la P3 y el control inhibitorio y el papel de la demanda cognitiva en la elicitación de este componente PER.

En este tipo de estudios, aunque la población control también acierta menos a la hora de responder a los No-Go que, a los Go, se ha demostrado que a nivel grupo hay una diferencia entre la población control y la población de pacientes con adicciones, en dónde, esta última obtiene peores resultados (en número de aciertos) (Petit et ál., 2014). Obteniendo también, mayores amplitudes en la P3 las personas con un trastorno por consumo de alcohol al realizar tareas de inhibición. Lo que ha sido interpretado por los autores como un mayor uso de los recursos atencionales a la hora de realizar correctamente tareas de inhibición, debido a que encontramos una alteración de dicha función (Petit et ál., 2014). Estos estudios se han aplicado a diversas poblaciones relacionadas con el consumo variable de alcohol, es decir, no solo la población que estrictamente presenta un diagnóstico de trastorno por consumo de sustancias, obteniendo alteraciones en la P3 respecto al resto de la población (López- Caneda et ál., 2012; Jurado-Barba et ál., 2020; Kamarajan et ál., 2010; Kumar et ál., 2021; Mumtaz et ál., 2018).

Esta alteración de la P3 durante actividades de inhibición se ha interpretado en diversos estudios como un incremento de la vulnerabilidad de la persona para desarrollar problemas de consumo (Domínguez-Centeno et ál., 2018; Jones et ál., 2013; Kamarajan et ál., 2005a; López- Caneda et ál., 2012; Petit et ál., 2014), tras el cual pueden subyacer un pobre control inhibitorio o dificultades en el manejo de la demanda cognitiva (Jones et ál., 2013).

3. Alteraciones en la inhibición medidas con PER en pacientes con AUDs

En pacientes con trastorno por consumo de alcohol se observa en varios estudios una disminución de la P3 respecto a los controles (Kamarajan et ál., 2005a), más concretamente encontramos múltiples estudios que evidencian una disminución de la amplitud de la onda No-Go P3 respecto a la población control (Kamarajan et ál., 2005^a; Kamarajan et ál., 2005b; Stein et ál., 2018). También se han encontrado alteraciones que indican una amplitud mayor de No-Go P3 a la que obtienen los controles, que podría estar asociada a la necesidad de utilizar más recursos atencionales (López- Caneda et ál., 2012; Wetherill et ál., 2013). Sin embargo, también encontramos estudios que difieren y reportan ausencia de diferencias entre el grupo control y el grupo de pacientes con AUDs en la P3 (Batschelet et ál., 2021; Karch et ál., 2007). Esto podría indicar cierta heterogeneidad de los datos con respecto a la alteración de P3 bajo el consumo crónico de alcohol, aunque es necesario mencionar que esto podría deberse a la variabilidad clínica de los participantes, las tareas utilizadas, etc.

Además, como hemos mencionado previamente no debemos olvidar que en muchas ocasiones la presencia de *craving* (asociada a la presentación de un estímulo condicionado) agrava las condiciones ya alteradas, empeorando la calidad del control cognitivo (Stein et ál., 2018). Estas alteraciones se han observado también en PER en donde se observa que la No-Go P3 que se elicit por estímulos relacionados con el alcohol, es mayor que la que se presenta en estímulos neutros (Campanella et ál., 2020; Fleming y Bartholow, 2014). Incluso, en un estudio de Batschelet et ál. (2021), no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre controles y pacientes (con AUDs) en inhibición si no se introducía la variable *craving*, sin embargo, sí que observaban diferencias en cuanto a la inhibición en aquellos que experimentaban altos niveles de *craving*.

Pero ¿qué riesgos conlleva concretamente que esta función cognitiva se encuentre dañada? Para responder a ellos varios autores han hipotetizado que alteraciones del control inhibitorio podría preceder a un consumo problemático de alcohol, convirtiendo así a este factor en un factor de vulnerabilidad en el consumo de esta sustancia (Bari y Robbins, 2013; Porjesz y Rangaswamy, 2008). Es decir, que una vez esta función queda alterada, el sujeto que consume tiene grandes dificultades para dejar de beber alcohol, dado que si no puede inhibir esos planes de acción que son más

sugere, se promueve el consumo y el sujeto no tiene los recursos suficientes como para frenar ese plan de acción (Field et ál., 2008). Por otro lado, un estudio realizado por Jones et ál. (2013), relaciona el consumo espontáneo con las fluctuaciones en las respuestas de inhibición. Sus resultados indican que sujetos con menor amplitud de la P3, tienden a beber más alcohol cuando se les da acceso espontáneo. Estos estudios evidencian que diferencias individuales en la amplitud de la P3 están asociadas al volumen de alcohol que los sujetos deciden beber en un momento concreto, que la onda P3 fluctúa de unos individuos a otros y que es un marcador psicofisiológico fiable del control inhibitorio (Jones et ál., 2013).

Por último, se ha encontrado evidencia en PER que permite evaluar la rehabilitación de los procesos cognitivos que habían quedado alterados debido a la sustancia (Campanella, 2016). De esta manera la técnica PER puede ser empleada para reducir las ratios de recaídas en estos pacientes, de forma que se realicen intervenciones individualizadas basadas en aquellas funciones que se encuentran alteradas y evaluando el nivel de alteración de estas (Campanella et ál., 2019). Se ha demostrado como, por ejemplo, la reducción de recursos atencionales dirigidos a estímulos salientes a través de técnicas de exposición puede mejorar la capacidad del sujeto a la hora de controlar los impulsos de consumo (Schoenmakers et ál., 2010) y también como el entrenamiento en inhibición de la respuesta puede alterar la evaluación que el sujeto realiza en las tareas de cancelación de la respuesta; e incrementar el control inhibitorio en este tipo de estímulos en persona con un consumo social nocivo de alcohol (Houben et ál., 2011).

4. Uso del componente P3 y predicción de las recaídas en el consumo de alcohol

Los PER son herramientas utilizadas para monitorizar la evolución de diferentes funciones cognitivas, y nos permiten analizar cuando una función está alterada. En el caso que nos atañe se han encontrado evidencias de como la función de inhibición se encuentra alterada en pacientes con trastorno por consumo de alcohol (Czapla et ál., 2015) sin embargo, no es tanta la bibliografía que relaciona alteraciones observadas a través de PER en el control inhibitorio con las recaídas (Campanella et ál., 2019). A continuación, en primer lugar, presentamos los diversos estudios que presentan evidencia de la posible relación entre el control inhibitorio y las recaídas.

Posteriormente, se exponen también otros estudios que analizan el control inhibitorio en un contexto específico (al introducir la variable de los estímulos relacionados con el alcohol) y si dichas alteraciones de la P3 encuentran relación con las recaídas. Por último, se analizan algunos estudios que únicamente evalúan la variable de la saliencia y tratan de vincular sus alteraciones con la variable recaída-abstinencia.

En primer lugar, en los pacientes con AUDs, encontramos diferentes evidencias en PER que nos permiten hablar de una posible relación entre el pronóstico del tratamiento y las evidencias electrofisiológicas encontradas (Wilcox et ál., 2014), específicamente en alteraciones del control inhibitorio. Ya en un estudio realizado por Glenn et ál., (1993) se concluye que la amplitud de la P3 evocada durante las tareas de inhibición en pacientes con AUDs es una medida que permite analizar qué pacientes son los que tienen tendencia a la recaída, de esta forma una P3 atenuada (menor amplitud) indicaría mayor tendencia y viceversa. Sin embargo, tras analizar este estudio, encontramos que realmente la capacidad de predicción de la que habla el estudio es del 63%, siendo este porcentaje muy bajo para poder hablar de una fiable capacidad predictiva de la medida (Glenn et ál., 1993). Más recientemente encontramos un estudio de Petit et ál. (2014), en el que analizan la P3 evocada por la tarea Go/No-Go. En él se indica un incremento significativo de la amplitud de la P3 en aquellos pacientes que recaen, lo que permite diferenciar entre los pacientes que tienen mayor probabilidad de recaer y aquellos que se mantienen en abstinencia. Dicho incremento se asocia una sobrecarga mental para llevar a cabo tareas de inhibición, es decir que, tras finalizar el periodo de desintoxicación, en las tareas en donde los pacientes inhibían correctamente observamos mayores amplitudes de la P3 en los pacientes que recayeron (en el periodo de seguimiento), en comparación con los que se mantuvieron abstemios. Sin embargo, otros estudios no encuentran diferencias en la inhibición entre pacientes que se mantuvieron en abstinencia y aquellos que recayeron (Batschelet et ál., 2021; Campanella et ál., 2020).

En segundo lugar, como hemos mencionado anteriormente, en estudios posteriores se concluye que dichas diferencias se encuentran al introducir la variable contextual del alcohol en las pruebas de control inhibitorio (Campanella et ál., 2020; Fleming y Bartholow, 2014). Es decir, que las diferencias en el control inhibitorio expresado en la amplitud de la P3 evocada por estímulos relacionados con el alcohol, en comparación a

estímulos neutros, es lo que nos permite hipotetizar acerca de la probabilidad de recaída o abstinencia (Batschelet et ál., 2021; Campanella et ál., 2020; Petit et ál., 2015). Por un lado, Campanella et ál. (2020), encuentran que los pacientes que se mantuvieron abstinentes muestran amplitudes mayores de la No-Go P3 en aquellos estímulos relacionados con el alcohol, en comparación con la amplitud evocada por los estímulos neutros. En otras palabras, el estudio de Campanella et ál., (2020) concluye que la mayor actividad neuronal en presencia de estímulos relacionados con el alcohol indica una mayor probabilidad de mantener la abstinencia. En contraste con el estudio de Petit et ál. (2014), en donde se concluye que el incremento de la P3 en los abstemios, a la hora de inhibir estímulos relacionados con el alcohol, es lo que permite predecir la abstinencia.

Por otro lado, el estudio realizado por Bachelet et ál. (2021), también llegan a la conclusión de que solo encuentran diferencias estadísticamente significativas en la P3 cuando se introduce en prueba Go/No-Go la variable “estímulos relacionados con el alcohol/estímulos neutros”. Evidencian que se encuentran diferencias significativas en la topografía de la No-Go P3 entre estímulos neutros y estímulos relacionados con el alcohol en los pacientes que recayeron, sin embargo, no se encuentran dichas diferencias en los controles o en aquellos pacientes que se mantuvieron abstemios. Sus resultados, a pesar de que encuentran una variación distinta de la P3, muestran que la actividad neurológica de la inhibición específica (en base al contexto) es lo que permite diferenciar entre los pacientes que se mantuvieron abstemios y aquellos que recayeron, siendo la P3 un marcador psicofisiológico con capacidad para detectar aquellos pacientes en riesgo de recaída (Bachelet et ál., 2021). Como podemos ver, los estudios revisados encuentran relación entre la recaída y los procesos inhibitorios indexados por P3, pero dichos estudios no parecen ser concluyentes en cuanto a los resultados que ofrecen, muchas veces incluso nos encontramos evidencias de resultados contradictorios.

Por último, varios estudios establecen relaciones únicamente entre las variaciones de la P3 en cuanto a la saliencia del estímulo (o valor motivacional otorgado por el sujeto al estímulo) y la variable dicotómica recaída-abstinencia. Para empezar, Petit et ál., (2015) realizan un estudio utilizando el paradigma *oddball* y en el introduce señales visuales tanto neutras como relacionadas con el alcohol, de esta forma evalúan el valor motivacional o la saliencia que poseen los estímulos relacionados con el alcohol para el

sujeto. Este estudio encuentra que los pacientes que mantuvieron la abstinencia presentan disminución de la P3 en los estímulos relacionados con el alcohol en comparación con los neutros, concluyen que la devaluación motivacional del estímulo (relacionado con el alcohol) medible a través de PER es un factor de protección ante las recaídas. Sin embargo, en el estudio mencionado anteriormente de Campanella et ál., (2020), se realiza también una prueba de *oddball* en donde se evalúan las diferencias en la saliencia entre los pacientes que recaen y aquellos que se mantuvieron abstemios. En este experimento se realiza una prueba pre (4 semanas después del periodo de desintoxicación) y una prueba post (tres meses tras darles el alta). Así, encuentran que la característica que permite diferenciar los dos grupos radica en que los pacientes que se mantuvieron abstemios no tienen alterados los niveles de saliencia del estímulo, y en PER se traduce en que muestran amplitudes de la P3 iguales en pre y post test (Campanella et ál., 2020). Nuevamente los estudios encontrados son poco consistentes y no permiten extraer conclusiones debido a la falta de sistematización de los experimentos, la falta de replicación encontrada y los resultados contradictorios.

5. Conclusiones

Como hemos visto el cribado y la detección de factores de riesgo en pacientes con trastorno por consumo de alcohol es imprescindible. Además, es necesario que se realice de forma breve, económica y precisa. En esta revisión se ha explorado principalmente la técnica de potenciales evento-relacionado (PER) como herramienta de detección de alteraciones de componentes cognitivos que puedan poner en riesgo el tratamiento, y, por tanto, conllevar un incremento en la probabilidad de recaída. En otras palabras, la principal aplicación de los PER es que nos permite precisar el proceso cognitivo subyacente en el que debería centrarse la rehabilitación en cada paciente (Campanella, 2019; Houben et ál., 2011).

En el trastorno por consumo de alcohol se ha demostrado que existen dos procesos cognitivos asociados al comportamiento compulsivo y que pueden evaluarse en variaciones de la P3 en base al paradigma empleado. En primer lugar, un proceso automático mediante el cual los estímulos asociados al alcohol incrementan en sus valores motivacionales (su saliencia) frente a otros estímulos; que se ha observado en variaciones de la P3 en tareas de *oddball* (Campanella et ál., 2019; Campanella et ál.,

2020; Petit et ál., 2015). En segundo lugar, el déficit de los recursos necesarios para inhibir la respuesta saliente, se observado también variaciones de la P3 y más concretamente en tareas de Go/No-Go, en variaciones de la No-Go P3 (Campanella et ál., 2019; Glenn et ál., 1993; Petit el át., 2014; Quoilin et ál., 2018).

La P3 podría ser evaluado como un posible biomarcador que ayude a identificar pacientes en riesgo de recaída (Batchelet et ál., 2021; Campanella et ál., 2019; Glenn et ál., 1993; Petit el át., 2014; Petit el át., 2015). Los estudios realizados encuentran que sí que hay alteraciones en la P3 que pueden relacionarse con las recaídas, sin embargo, el número de investigaciones al respecto es tan pequeño que no se encuentra una clara delimitación acerca de cual es la alteración que claramente determina la recaída: si el incremento de la P3, la disminución de la P3 o otros cambios asociados a esta.

Por último, cabe destacar que no encontramos datos concluyentes debido a que no sólo no hay un predictor claramente identificado, sino que a pesar de que sí que encontramos correlaciones entre una alteración del control inhibitorio y un peor pronóstico del tratamiento, el procedimiento de recopilación de los datos, los parámetros y protocolos no están estandarizados (Houston y Schlienz, 2018). De esta forma nos encontramos toda una gran variedad de estudios que analizan la P3 en diversas patologías, pero de los cuales no se encuentran resultados consistentes debido a que no ofrecen posibilidad de realizar una comparación fiable (Houston y Schlienz, 2018; Kappenman et ál., 2021; Luck, 2014). Todos los estudios que se han revisado, concluyen diciendo que más investigación en este ámbito es necesaria, dado que los resultados parecen apuntar a que las medidas neurofisiológicas son indicadores del resultado de los tratamientos (Campanella et ál., 2019; Petit et ál., 2014; Wilcox et ál., 2014), sin embargo, los estudios que encontramos son preliminares, y a ellos subyacen múltiples limitaciones y falta de estandarización. En primer lugar, encontramos discrepancias en torno al concepto de recaída (algunos autores consideran que se trata de una vuelta al patrón de consumo previo o basta con que la persona tras un periodo de abstinencia vuelva a consumir). Además, algunos autores incluso hipotetizan entorno a las limitaciones que supone plantear la variable de forma dicotómica, Wan et ál., (2010). Anderson et ál. (2011) han encontrado que amplitudes bajas de P3 correlacionan con el abandono de tratamiento en los pacientes con trastorno por consumo de sustancias, en comparación con aquellos que lo finalizaron. Considerando de esta forma la amplitud de la P3 como un indicador psicofisiológico de la compleción del

tratamiento. Estos autores abandonan la variable *recaída* y la sustituyen por *compleción del tratamiento*, de esta forma consideran que recogen de forma mucho más holística la realidad de los tratamientos en trastornos por consumo (Houston y Schlienz, 2018), en donde el objetivo a veces se plantea entorno a una reducción del consumo y no en la abstinencia (Davis y Rosenberg, 2013).

En segundo lugar, respecto al tiempo que pasa desde la desintoxicación hasta la medición de si ha habido o no recaída también varía de unos estudios a otros en donde algunos tienen un seguimiento inferior a 6 meses. Este periodo de tiempo puede ser demasiado corto para realizar las mediciones y considerar que los pacientes son abstemios dado que los pacientes se encuentran todavía en una situación de alto riesgo de recaída (Durazzo and Meyerhoff, 2017; Kirshenbaum et al., 2009).

En tercer lugar, sería necesario establecer paradigmas únicos para aislar el componente P3, de esta forma la comparación sería posible y sobre todo podríamos extraer conclusiones generalizables acerca de la influencia del control inhibitorio en las recaídas sin necesidad de aferrarnos a estudios y autores concretos (Kappenman et ál., 2021).

En conclusión, los PER han demostrado su eficacia como medidas a la hora de hacer un registro de la actividad psicofisiológica, de fácil aplicación y no intrusivo de las alteraciones de las funciones cerebrales en pacientes con AUDs. Sin embargo, es necesaria más investigación que replique anteriores estudios y una sistematización de estos para poder sacar conclusiones generalizables. Dichos avances podrían fomentar el uso de los PER en el tratamiento, teniendo un impacto directo en el seguimiento. Ampliar la mirada e implicar los biomarcadores como fuentes de información complementarias ayudaría a realizar tratamientos más individualizados, en donde tanto la detección de alteraciones funcionales más prominentes, como el seguimiento del tratamiento seleccionado, podría verse reflejado en los marcadores biofisiológicos que hemos estado mencionando.

REFERENCIAS:

- Abraham, K. P., Salinas, A. G., & Lovinger, D. M. (2017). Alcohol and the Brain: Neuronal Molecular Targets, Synapses, and Circuits. *Neuron*, 96(6), 1223–1238. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.10.032>
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5* (5a ed.).
- Anderson P, Moller L, Galea G (2012) *Alcohol in the European Union. Consumption, Harm and Policy Approaches*.
- Anderson, N. E., Baldrige, R. M., & Stanford, M. S. (2011). P3a amplitude predicts successful treatment program completion in substance-dependent individuals. *Substance use & misuse*, 46(5), 669–677. <https://doi.org/10.3109/10826084.2010.52812>
- Aron A. R. (2011). From reactive to proactive and selective control: developing a richer model for stopping inappropriate responses. *Biological psychiatry*, 69(12), e55–e68. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.07.024>
- Baler, R. D., & Volkow, N. D. (2006). Drug addiction: the neurobiology of disrupted self-control. *Trends in molecular medicine*, 12(12), 559–566. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2006.10.005>
- Bari, A., & Robbins, T. W. (2013). Inhibition and impulsivity: behavioral and neural basis of response control. *Progress in neurobiology*, 108, 44–79. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2013.06.005>
- Batschelet, H. M., Tschuemperlin, R. M., Moggi, F., Soravia, L. M., Koenig, T., Pfeifer, P., Roesner, S., Keller, A., & Stein, M. (2021). Neurophysiological correlates of alcohol-specific inhibition in alcohol use disorder and its association with craving and relapse. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 132(6), 1290–1301. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2021.02.389>
- Bednarski, S. R., Zhang, S., Hong, K. I., Sinha, R., Rounsaville, B. J., & Li, C. S. (2011). Deficits in default mode network activity preceding error in cocaine dependent individuals. *Drug and alcohol dependence*, 119(3), e51–e57. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2011.05.026>
- Bell, R. P., Foxe, J. J., Ross, L. A., & Garavan, H. (2014). Intact inhibitory control processes in abstinent drug abusers (I): a functional neuroimaging study in former cocaine

addicts. *Neuropharmacology*, 82, 143–150.

<https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2013.02.018>

Blaine, S. K., Wemm, S., Fogelman, N., Lacadie, C., Seo, D., Scheinost, D., & Sinha, R. (2020). Association of Prefrontal-Striatal Functional Pathology With Alcohol Abstinence Days at Treatment Initiation and Heavy Drinking After Treatment Initiation. *The American journal of psychiatry*, 177(11), 1048–1059.

<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2020.19070703>

Blum, K., Braverman, E. R., Holder, J. M., Lubar, J. F., Monastra, V. J., Miller, D., Lubar, J. O., Chen, T. J., & Comings, D. E. (2000). Reward deficiency syndrome: a biogenetic model for the diagnosis and treatment of impulsive, addictive, and compulsive behaviors. *Journal of psychoactive drugs*, 32 Suppl, i–112.

<https://doi.org/10.1080/02791072.2000.10736099>

Brennan, G. M., & Baskin-Sommers, A. R. (2018). Brain-behavior relationships in externalizing: P3 amplitude reduction reflects deficient inhibitory control. *Behavioural brain research*, 337, 70–79. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2017.09.045>

Brown, S. A., Tapert, S. F., Granholm, E., & Delis, D. C. (2000). Neurocognitive functioning of adolescents: effects of protracted alcohol use. *Alcoholism, clinical and experimental research*, 24(2), 164–171.

Cai, W., Ryali, S., Chen, T., Li, C. S., & Menon, V. (2014). Dissociable roles of right inferior frontal cortex and anterior insula in inhibitory control: evidence from intrinsic and task-related functional parcellation, connectivity, and response profile analyses across multiple datasets. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 34(44), 14652–14667. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3048-14.2014>

Campanella S. (2013). Why it is time to develop the use of cognitive event-related potentials in the treatment of psychiatric diseases. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 9, 1835–1845. <https://doi.org/10.2147/NDT.S53687>

Campanella S. (2016). Neurocognitive rehabilitation for addiction medicine: From neurophysiological markers to cognitive rehabilitation and relapse prevention. *Progress in brain research*, 224, 85–103. <https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2015.07.014>

Campanella, S., Schroder, E., Kajosch, H., Hanak, C., Veaser, J., Amiot, M., Besse-Hammer, T., Hayef, N., & Kornreich, C. (2020). Neurophysiological markers of cue reactivity and inhibition subtend a three-month period of complete alcohol abstinence. *Clinical*

neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology, 131(2), 555–565. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2019.10.020>

Campanella, S., Schroder, E., Kajosch, H., Noel, X., & Kornreich, C. (2019). Why cognitive event-related potentials (ERPs) should have a role in the management of alcohol disorders. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 106, 234–244. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.06.016>

Centro de Estudios Superiores Monte Fénix (14 de marzo de 2016) *¿Qué sabemos de la adicción?* Dra. Nora Volkow [Archivo de Video]. Youtube. https://www.youtube.com/watch?v=_cLCB_5Twjg

Colman, I., Murray, J., Abbott, R. A., Maughan, B., Kuh, D., Croudace, T. J., & Jones, P. B. (2009). Outcomes of conduct problems in adolescence: 40 year follow-up of national cohort. *BMJ (Clinical research ed.)*, 338, a2981. <https://doi.org/10.1136/bmj.a2981>

Corominas, M., Roncero, C. & Casas, M. (2015). El sistema dopaminérgico en las adicciones. *Adicciones: neurobiología y psicología de la conducta adictiva. Cuadernos mente y cuerpo*, (10).

Cortés, M. T., Fernández, S., García, B., Martínez, V., & Sierra, R. (2018). Intervenciones psicológicas basadas en la evidencia en trastornos adictivos. *Guía de adicciones para especialistas en formación*, 389-399.

Cortés, M., Climent, B., Flórez, G., Torrens, M., Giménez, J. A., Espandian, A., Rossi, P., Espert, R. & Rubio, G. (2013) Consecuencias bio-psico-sociales derivadas del consumo agudo y crónico del alcohol. En Pascual, F., Guardia, J., Pereiro, C. & Bobes, J. (Eds.). *Alcoholismo: Guías Clínicas SOCIDROGALCOHOL basadas en la EVIDENCIA CIENTÍFICA* (3a ed., pp. 35-99). Saned.

Czapla, M., Simon, J. J., Richter, B., Kluge, M., Friederich, H. C., Herpertz, S., Mann, K., Herpertz, S. C., & Loeber, S. (2016). The impact of cognitive impairment and impulsivity on relapse of alcohol-dependent patients: implications for psychotherapeutic treatment. *Addiction biology*, 21(4), 873–884. <https://doi.org/10.1111/adb.12229>

Daffner, K. R., Mesulam, M. M., Scinto, L. F., Calvo, V., Faust, R., & Holcomb, P. J. (2000). An electrophysiological index of stimulus unfamiliarity. *Psychophysiology*, 37(6), 737–747.

Dambacher, F., Sack, A. T., Lobbetael, J., Arntz, A., Brugmann, S., & Schuhmann, T. (2014). The role of right prefrontal and medial cortex in response inhibition: interfering with action restraint and action cancellation using transcranial magnetic brain stimulation. *Journal of cognitive neuroscience*, 26(8), 1775–1784. <https://doi.org/10.1162/jocn.a.00595>

- Davis, A. K., & Rosenberg, H. (2013). Acceptance of non-abstinence goals by addiction professionals in the United States. *Psychology of addictive behaviors : journal of the Society of Psychologists in Addictive Behaviors*, 27(4), 1102–1109. <https://doi.org/10.1037/a0030563>
- Domínguez-Centeno, I., Jurado-Barba, R., Sion, A., Martínez-Maldonado, A., Castillo-Parra, G., López-Muñoz, F., Rubio, G., & Martínez-Gras, I. (2018). P3 Component as a Potential Endophenotype for Control Inhibition in Offspring of Alcoholics. *Alcohol and alcoholism (Oxford, Oxfordshire)*, 53(6), 699–706. <https://doi.org/10.1093/alcalc/agy051>
- Durazzo, T. C., & Meyerhoff, D. J. (2017). Psychiatric, Demographic, and Brain Morphological Predictors of Relapse After Treatment for an Alcohol Use Disorder. *Alcoholism, clinical and experimental research*, 41(1), 107–116. <https://doi.org/10.1111/acer.13267>
- Eagle, D. M., Bari, A., & Robbins, T. W. (2008). The neuropsychopharmacology of action inhibition: cross-species translation of the stop-signal and go/no-go tasks. *Psychopharmacology*, 199(3), 439–456. <https://doi.org/10.1007/s00213-008-1127-6>
- Enoch M. A. (2011). The role of early life stress as a predictor for alcohol and drug dependence. *Psychopharmacology*, 214(1), 17–31. <https://doi.org/10.1007/s00213-010-1916-6>
- Everitt, B. J., & Robbins, T. W. (2005). Neural systems of reinforcement for drug addiction: from actions to habits to compulsion. *Nature neuroscience*, 8(11), 1481–1489. <https://doi.org/10.1038/nn1579>
- Everitt, B. J., & Robbins, T. W. (2016). Drug Addiction: Updating Actions to Habits to Compulsions Ten Years On. *Annual review of psychology*, 67, 23–50. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-122414-033457>
- Everitt, B. J., Belin, D., Economidou, D., Pelloux, Y., Dalley, J. W., & Robbins, T. W. (2008). Review. Neural mechanisms underlying the vulnerability to develop compulsive drug-seeking habits and addiction. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, 363(1507), 3125–3135. <https://doi.org/10.1098/rstb.2008.0089>
- Fein, G., & Andrew, C. (2011). Event-related potentials during visual target detection in treatment-naïve active alcoholics. *Alcoholism, clinical and experimental research*, 35(6), 1171–1179. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2011.01450.x>

- Field, M., Kiernan, A., Eastwood, B., & Child, R. (2008). Rapid approach responses to alcohol cues in heavy drinkers. *Journal of behavior therapy and experimental psychiatry*, 39(3), 209–218. <https://doi.org/10.1016/j.jbtep.2007.06.001>
- Fleming, K. A., & Bartholow, B. D. (2014). Alcohol cues, approach bias, and inhibitory control: applying a dual process model of addiction to alcohol sensitivity. *Psychology of addictive behaviors : journal of the Society of Psychologists in Addictive Behaviors*, 28(1), 85–96. <https://doi.org/10.1037/a0031565>
- Stein, M. Fey, W., Koenig, T., Oehy, J., & Moggi, F. (2018). Context-Specific Inhibition is Related to Craving in Alcohol Use Disorders: A Dangerous Imbalance. *Alcoholism, clinical and experimental research*, 42(1), 69–80. <https://doi.org/10.1111/acer.13532>
- Floréz, G., Espandian, A., Villa, R. & Sáiz, P.A. (2019) Deterioro cognitivo y dependencia alcohólica, implicaciones clínicas. *Adicciones*, 31 (1), 3-7.
- Gajewski, P. D., & Falkenstein, M. (2013). Effects of task complexity on ERP components in Go/Nogo tasks. *International journal of psychophysiology : official journal of the International Organization of Psychophysiology*, 87(3), 273–278. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2012.08.007>
- Glenn, S. W., Sinha, R., & Parsons, O. A. (1993). Electrophysiological indices predict resumption of drinking in sober alcoholics. *Alcohol (Fayetteville, N.Y.)*, 10(2), 89–95. [https://doi.org/10.1016/0741-8329\(93\)90086-4](https://doi.org/10.1016/0741-8329(93)90086-4)
- Goldstein, R. Z., & Volkow, N. D. (2002). Drug addiction and its underlying neurobiological basis: neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex. *The American journal of psychiatry*, 159(10), 1642–1652. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.10.1642>
- Goudriaan, A. E., Oosterlaan, J., de Beurs, E., & van den Brink, W. (2006). Neurocognitive functions in pathological gambling: a comparison with alcohol dependence, Tourette syndrome and normal controls. *Addiction (Abingdon, England)*, 101(4), 534–547. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2006.01380.x>
- Guardia J., Surkov S. & Cardús M. (2011) Bases Neurobiológicas de la Adicción. En Bobes, J., Casas, M., y Gutiérrez, M. (Eds.). *Manual de Trastornos Adictivos*. (2a ed., pp. 25-33). Enfoque editorial, S. C.
- Guardia Serecigni, J., Segura García, L., & Gonzalbo Cirac, B. (2000). Aplicaciones de las técnicas de neuroimagen en las conductas adictivas. *Adicciones*, 12(3), 395-411. <http://dx.doi.org/10.20882/adicciones.650>

- Hill, K. G., Hawkins, J. D., Bailey, J. A., Catalano, R. F., Abbott, R. D., & Shapiro, V. B. (2010). Person-environment interaction in the prediction of alcohol abuse and alcohol dependence in adulthood. *Drug and alcohol dependence, 110*(1-2), 62–69. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2010.02.005>
- Houben, K., Nederkoorn, C., Wiers, R. W., & Jansen, A. (2011). Resisting temptation: decreasing alcohol-related affect and drinking behavior by training response inhibition. *Drug and alcohol dependence, 116*(1-3), 132–136. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2010.12.011>
- Houben, K., Nederkoorn, C., Wiers, R. W., & Jansen, A. (2011). Resisting temptation: decreasing alcohol-related affect and drinking behavior by training response inhibition. *Drug and alcohol dependence, 116*(1-3), 132–136. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2010.12.011>
- Houston, R. J., & Schliezn, N. J. (2018). Event-Related Potentials as Biomarkers of Behavior Change Mechanisms in Substance Use Disorder Treatment. *Biological psychiatry. Cognitive neuroscience and neuroimaging, 3*(1), 30–40. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2017.09.006>
- Introzzi, I., Richard's, M.M., Comesaña, A., & Canet-Juric, L. (2014). El paradigma stop signal como medida de inhibición conductual. *Medicas UIS, 27*(3), 89-98.
- Jones, A., Field, M., Christiansen, P., & Stancak, A. (2013). P300 during response inhibition is associated with ad-lib alcohol consumption in social drinkers. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England), 27*(6), 507–514. <https://doi.org/10.1177/0269881113485142>
- Jones, D. T., & Graff-Radford, J. (2021). Executive Dysfunction and the Prefrontal Cortex. *Continuum (Minneapolis, Minn.), 27*(6), 1586–1601. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000001009>
- Jurado-Barba, R., Sion, A., Martínez-Maldonado, A., Domínguez-Centeno, I., Prieto-Montalvo, J., Navarrete, F., García-Gutierrez, M.S., Manzanares, J. & Rubio, G. (2020). *Neuropsychophysiological Measures of Alcohol Dependence: Can We Use EEG in the Clinical Assessment?* *Front. Psychiatry 11*:676.
- M., Tang, Y., Chorlian, D. B., Pandey, A. K., Roopesh, B. N., Manz, N., Saunders, R., Stimus, A. T., & Porjesz, B. (2010). Dysfunctional reward processing in male alcoholics: an ERP study during a gambling task. *Journal of psychiatric research, 44*(9), 576–590. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2009.11.019>

- Kamarajan, C., Porjesz, B., Jones, K. A., Choi, K., Chorlian, D. B., Padmanabhapillai, A., Rangaswamy, M., Stimus, A. T., & Begleiter, H. (2005a). Alcoholism is a disinhibitory disorder: neurophysiological evidence from a Go/No-Go task. *Biological psychology*, 69(3), 353–373. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2004.08.004>
- Kamarajan, C., Porjesz, B., Jones, K. A., Chorlian, D. B., Padmanabhapillai, A., Rangaswamy, M., Stimus, A. T., & Begleiter, H. (2005b). Spatial-anatomical mapping of NoGo-P3 in the offspring of alcoholics: evidence of cognitive and neural disinhibition as a risk for alcoholism. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 116(5), 1049–1061. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2004.12.015>
- Kappenman, E. S., Farrens, J. L., Zhang, W., Stewart, A. X., & Luck, S. J. (2021). ERP CORE: An open resource for human event-related potential research. *NeuroImage*, 225, 117465. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.117465>
- Karch, S., Graz, C., Jager, L., Karamatskos, E., Flatz, A. S., Lutz, J., Holtschmidt-Taschner, B., Genius, J., Reiser, G. L., Möller, H. J., Hegerl, U., Soyka, M., & Mulert, C. (2007). Influence of anxiety on electrophysiological correlates of response inhibition capacities in alcoholism. *Clinical EEG and neuroscience*, 38(2), 89–95. <https://doi.org/10.1177/155005940703800211>
- Kirshenbaum, A. P., Olsen, D. M., & Bickel, W. K. (2009). A quantitative review of the ubiquitous relapse curve. *Journal of substance abuse treatment*, 36(1), 8–17. <https://doi.org/10.1016/j.jsat.2008.04.001>
- Koob, G. F., & Volkow, N. D. (2010). Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 35(1), 217–238. <https://doi.org/10.1038/npp.2009.110>
- Koob, G. F., & Volkow, N. D. (2016). Neurobiology of addiction: a neurocircuitry analysis. *The lancet. Psychiatry*, 3(8), 760–773. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)00104-8](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)00104-8)
- Kramer, J., Dick, D. M., King, A., Ray, L. A., Sher, K. J., Vena, A., Vendruscolo, L. F., & Acion, L. (2020). Mechanisms of Alcohol Addiction: Bridging Human and Animal Studies. *Alcohol and alcoholism (Oxford, Oxfordshire)*, 55(6), 603–607. <https://doi.org/10.1093/alcalc/agua068>
- Kumar R., Kumar K.J., Benegal V., Roopesh B.N.& Ravi G.S. (2021). Effectiveness of an integrated intervention program for alcoholism: electrophysiological findings. *Indian J Psychol Med.* 2020, 43(3), 223-233. <https://doi.org/10.1177/0253717620927870>

- López-Caneda, E., Cadaveira, F., Crego, A., Gómez-Suárez, A., Corral, M., Parada, M., Caamaño-Isorna, F., & Rodríguez Holguín, S. (2012). Hyperactivation of right inferior frontal cortex in young binge drinkers during response inhibition: a follow-up study. *Addiction (Abingdon, England)*, *107*(10), 1796–1808. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2012.03908.x>
- Luck, S. J. (2014). *An introduction to the event-related potential technique*. MIT press.
- Moeller, F.G., Barratt, E.S., Fischer, C.J., Dougherty, D.M., Reilly, E.L., Mathias, C.W., Swann, A.C., 2004. P300 event-related potential amplitude and impulsivity in cocaine-dependent subjects. *Neuropsychobiology* *50*, 167–173.
- Morie, K. P., Garavan, H., Bell, R. P., De Sanctis, P., Krakowski, M. I., & Foxe, J. J. (2014). Intact inhibitory control processes in abstinent drug abusers (II): a high-density electrical mapping study in former cocaine and heroin addicts. *Neuropharmacology*, *82*, 151–160. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2013.02.023>
- Mumtaz, W., Vuong, P. L., Malik, A. S., & Rashid, R. (2018). A review on EEG-based methods for screening and diagnosing alcohol use disorder. *Cognitive neurodynamics*, *12*(2), 141–156. <https://doi.org/10.1007/s11571-017-9465-x>
- Nguyen, T., Condy, E. E., Park, S., Friedman, B. H., & Gandjbakhche, A. (2021). Comparison of Functional Connectivity in the Prefrontal Cortex during a Simple and an Emotional Go/No-Go Task in Female versus Male Groups: An fNIRS Study. *Brain sciences*, *11*(7), 909. <https://doi.org/10.3390/brainsci11070909>
- Nguyen-Louie, T. T., Tracas, A., Squeglia, L. M., Matt, G. E., Ebersson-Shumate, S., & Tapert, S. F. (2016). Learning and Memory in Adolescent Moderate, Binge, and Extreme-Binge Drinkers. *Alcoholism, clinical and experimental research*, *40*(9), 1895–1904. <https://doi.org/10.1111/acer.13160>
- Observatorio Español de las Drogas y las Adicciones. (2021). *Informe 2021. Alcohol, tabaco y drogas ilegales en España*. Madrid: Ministerio de Sanidad. Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas; 2021. 35-48.
- Osimo, S. A., Korb, S., & Aiello, M. (2019). Obesity, subliminal perception and inhibition: Neuromodulation of the prefrontal cortex. *Behaviour research and therapy*, *119*, 103408. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2019.05.005>
- Pereiro, C., & Fernández, J. J. (2018). Guía de adicciones para especialistas en formación. *Socidrogalcohol. Valencia*.
- Petit, G., Cimochowska, A., Cevallos, C., Cheron, G., Kornreich, C., Hanak, C., Schroder, E., Verbanck, P., & Campanella, S. (2015). Reduced processing of alcohol cues predicts

- abstinence in recently detoxified alcoholic patients in a three-month follow up period: an ERP study. *Behavioural brain research*, 282, 84–94. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.12.057>
- Petit, G., Cimochowska, A., Kornreich, C., Hanak, C., Verbanck, P., & Campanella, S. (2014). Neurophysiological correlates of response inhibition predict relapse in detoxified alcoholic patients: some preliminary evidence from event-related potentials. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 10, 1025–1037. <https://doi.org/10.2147/NDT.S61475>
- Porjesz, B., & Rangaswamy, M. (2007). Neurophysiological endophenotypes, CNS disinhibition, and risk for alcohol dependence and related disorders. *TheScientificWorldJournal*, 7, 131–141. <https://doi.org/10.1100/tsw.2007.203>
- Puentes Rozo, P., Acosta López, J., Cervantes Henríquez, M., Jiménez Figueroa, G., Sánchez Rojas, M., Pineda Alhucema, W., & Téllez Bustillo, S. (2015). *Neuropsicología de las funciones ejecutivas*. Ediciones Universidad Simón Bolívar
- Quoilin, C., Wilhelm, E., Maurage, P., de Timary, P., & Duque, J. (2018). Deficient inhibition in alcohol-dependence: let's consider the role of the motor system!. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 43(9), 1851–1858. <https://doi.org/10.1038/s41386-018-0074-0>
- Ridley, N. J., Draper, B. & Withall, A. (2013). Alcohol-related dementia: an update of the evidence. *Alzheimer's Research and Therapy*, 5 (3). <https://doi.org/10.1186/alzrt157>
- Sachdeva, A., Chandra, M., Choudhary, M., Dayal, P. & Anand, K. S. (2016). Alcohol-Related Dementia and Neurocognitive Impairment: A Review Study. *International Journal of High Risk Behaviors and Addiction*, 5, (3). <https://doi.org/10.5812/ijhrba.27976>
- Schoenmakers, T. M., de Bruin, M., Lux, I. F., Goertz, A. G., Van Kerkhof, D. H., & Wiers, R. W. (2010). Clinical effectiveness of attentional bias modification training in abstinent alcoholic patients. *Drug and alcohol dependence*, 109(1-3), 30–36. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2009.11.022>
- Sion, A., Jurado-Barba, R., José Alonso, M., & Rubio-Valladolid, G. (2017). Evaluación de la capacidad de inhibición en dependientes de alcohol: traducción de la tarea de la señal de stop modificada. *Actas Españolas de Psiquiatría*, 45(1).
- Smith, J. L., Johnstone, S. J., & Barry, R. J. (2008). Movement-related potentials in the Go/NoGo task: the P3 reflects both cognitive and motor inhibition. *Clinical neurophysiology :*

official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology, 119(3), 704–714. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2007.11.042>

- Squeglia, L. M., Spadoni, A. D., Infante, M. A., Myers, M. G., & Tapert, S. F. (2009). Initiating moderate to heavy alcohol use predicts changes in neuropsychological functioning for adolescent girls and boys. *Psychology of addictive behaviors : journal of the Society of Psychologists in Addictive Behaviors*, 23(4), 715–722. <https://doi.org/10.1037/a0016516>
- Stein, M., Fey, W., Koenig, T., Oehy, J., & Moggi, F. (2018). Context-Specific Inhibition is Related to Craving in Alcohol Use Disorders: A Dangerous Imbalance. *Alcoholism, clinical and experimental research*, 42(1), 69–80. <https://doi.org/10.1111/acer.13532>
- Uhl, G. R., Koob, G. F., & Cable, J. (2019). The neurobiology of addiction. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1451(1), 5–28. <https://doi.org/10.1111/nyas.13989>
- van Dinteren, R., Arns, M., Jongsma, M. L., & Kessels, R. P. (2014). P300 development across the lifespan: a systematic review and meta-analysis. *PloS one*, 9(2), e87347. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0087347>
- Verdejo-García, A., & Bechara, A. (2010). Neuropsicología de las funciones ejecutivas. *Psicothema*, 22(2), 227-235.
- Wan, L., Baldridge, R. M., Colby, A. M., & Stanford, M. S. (2010). Association of P3 amplitude to treatment completion in substance dependent individuals. *Psychiatry research*, 177(1-2), 223–227. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2009.01.033>
- Wang, L., Kuroiwa, Y., Li, M., Wang, J., & Kamitani, T. (2001). Do P1 and N1 evoked by the ERP task reflect primary visual processing in Parkinson's disease?. *Documenta ophthalmologica. Advances in ophthalmology*, 102(2), 83–93.
- Wetherill, R. R., Squeglia, L. M., Yang, T. T., & Tapert, S. F. (2013). A longitudinal examination of adolescent response inhibition: neural differences before and after the initiation of heavy drinking. *Psychopharmacology*, 230(4), 663–671. <https://doi.org/10.1007/s00213-013-3198-2>
- Wilcox, C. E., Dekonenko, C. J., Mayer, A. R., Bogenschutz, M. P., & Turner, J. A. (2014). Cognitive control in alcohol use disorder: deficits and clinical relevance. *Reviews in the neurosciences*, 25(1), 1–24. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2013-0054>
- Wolf, C.C. (2015) Sistema de recompensa. *Adicciones: neurobiología y psicología de la conducta adictiva. Cuadernos mente y cuerpo*, (10).
- World Health Organization (2018). *Global status report on alcohol and health 2018*. World Health Organization

World Health Organization (2019) *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* Classification of Mental and Behavioral Disorders: Diagnostic Criteria for Research. (11th ed; ICD-11): World Health Organization.