

<http://dx.doi.org/10.17579/RevPatDual.01.8>

Artículo especial

1

IMPULSIVIDAD, DIFERENCIAS DE GÉNERO Y PATOLOGÍA DUAL EN EL JUEGO PATOLÓGICO

IMPULSIVITY, GENDER DIFFERENCES AND DUAL PATHOLOGY IN PATHOLOGICAL GAMBLING

Ángela Ibáñez Cuadrado

Jefe de Sección de Psiquiatría. Hospital Universitario Ramón y Cajal. IRYCIS. CIBERSAM. Universidad de Alcalá

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 27 de junio de 2014
Aceptado el 21 de julio de 2014

Palabras clave: Impulsividad, Juego patológico, Ludopatía, Género, Patología Dual, Adicciones, Comorbilidad

Key words: Impulsivity, Pathological Gambling, Gambling disorder, Gender, Dual Pathology, Dual Disorders, Addictive Disorders, Comorbidity

RESUMEN

El juego patológico es un trastorno caracterizado por una participación recurrente en juegos de azar que persiste a pesar de las consecuencias negativas en distintos ámbitos de la vida del sujeto. Incluida hasta ahora en las clasificaciones internacionales (DSM-III y IV, CIE-10) como un trastorno en el control de los impulsos, en el DSM-5 se produce una reubicación nosológica y la ludopatía se considera una adicción comportamental. Sin embargo el juego es una actividad normal en el ser humano y la mayoría de individuos que juegan no desarrollan problemas con el juego, por lo que se investiga sobre los factores de riesgo para el desarrollo del trastorno.

La impulsividad es un rasgo complejo de personalidad, con unas bases neurobiológicas y genéticas, y se considera en la actualidad como un factor de riesgo en la etiopatogenia de un espectro de trastornos mentales, que incluye las adicciones y el juego patológico.

Existen diferencias de género en el juego patológico en la epidemiología, neurobiología, clínica, comorbilidad y respuesta al tratamiento. La ludopatía es más frecuente en varones, con una edad de inicio en la adolescencia o adultos jóvenes. La edad de inicio es más tardía en las mujeres, si bien la progresión de la enfermedad es más rápida que en el caso de los varones. Las mujeres tienen con mayor frecuencia un trastorno afectivo comórbido, mientras que los varones tienen con mayor frecuencia un trastorno por abuso o dependencia de alcohol y trastorno antisocial de personalidad.

ABSTRACT

Pathological gambling is characterized by a persistent and recurrent maladaptive gambling behavior that persists in spite of the negative consequences in different areas of the subject life. It was included in the international classifications (DSM-III and IV, CIE-10) as an impulse control disorder. It has been reallocated in the DSM-5 and considered to be a comportamental addiction. Nevertheless gambling is a normal activity in humans and most people who play do not develop gambling problems. Risk factors in the development of the disorder are being investigated now.

Impulsivity is a complex personality trait with neurobiological and genetic bases. It is considered as a risk factor in the etiopathogeny of a spectrum of mental disorders, which includes addictions and pathological gambling.

There are gender differences in the epidemiology, neurobiology, clinical presentation, comorbidity and treatment response. Pathological gambling is more frequent in males, with onset in the adolescence or young adulthood. The onset is later in women than in men, though the progression of the disease is quicker in women than in men. Women have more frequently comorbidity with an affective disorder, whereas males have more frequently an alcohol abuse/dependence disorder and antisocial personality disorder comorbidity.

INTRODUCCIÓN

Los problemas derivados de los juegos de azar son tan antiguos como la propia historia del hombre.

Correspondencia:

angela.ibanez@salud.madrid.org

Sin embargo el interés de su estudio por parte de la Psiquiatría se remonta a los últimos tiempos. Una de las primeras referencias se sitúa hace poco más de cien años, cuando Kraepelin describió la “manía del juego”, recogida después por Bleuler en su Manual de Psiquiatría. Desde principios del siglo XX el interés

2

por el juego patológico fue en aumento, y autores de distintas escuelas empezaron a apuntar su posible naturaleza enfermiza. Sin embargo el reconocimiento de la ludopatía como una entidad nosológica propia tuvo que esperar hasta 1980, cuando la American Psychiatric Association (APA) la introdujo bajo la denominación de “Juego Patológico” en su Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales DSM-III, dentro del capítulo “Trastornos del Control de los impulsos no clasificados en otros apartados”, definiendo por primera vez unos criterios diagnósticos específicos que contribuyeron a crear las condiciones necesarias para el desarrollo de la investigación sobre este trastorno¹. Posteriormente la Organización Mundial de la Salud (OMS) incluyó también la ludopatía como una categoría diagnóstica en la CIE-10,² publicada en 1992, introduciéndola en el apartado “Trastorno de los hábitos y del control de los impulsos”, siguiendo el modelo conceptual del juego patológico como un trastorno del control de impulsos, que se ha mantenido en las sucesivas revisiones del DSM hasta su modificación en la última edición. En el DSM-5, publicado por la APA en 2013, se produce una reubicación nosológica del juego patológico que pasa a formar parte del capítulo de “Trastornos relacionados con sustancias y trastornos adictivos”, por las similitudes conceptuales, clínicas y etiopatogénicas con las adicciones³. De esta manera la ludopatía se convierte en la primera adicción conductual reconocida en las clasificaciones internacionales.

ASPECTOS CONCEPTUALES

La participación en juegos de azar es una actividad normal en el ser humano, de hecho los datos epidemiológicos en muestras comunitarias muestran cómo la mayoría de la población ha jugado alguna vez, y la mayoría de individuos que juegan no desarrollan problemas con el juego^{4,5}. Todo ello sugiere que existen una serie de factores de riesgo que pueden influir en el inicio del juego y el desarrollo de la ludopatía. Distintos estudios han tratado de identificar los factores de riesgo, destacando por el tema que nos ocupa la impulsividad como uno de los factores individuales más relevantes. En la tabla 1 se resumen los principales factores de riesgo identificados^{6,7,8}.

LA IMPULSIVIDAD

La impulsividad es un rasgo de personalidad de difícil definición por su conceptualización compleja, si bien los distintos autores señalan las características más destacadas que constituyen el núcleo de la impulsividad:

- Tendencia a responder de forma impetuosa, rápidamente y sin reflexión previa
- Aparentemente sin premeditación

Tabla 1. FACTORES DE RIESGO EN EL DESARROLLO DE JUEGO PATOLÓGICO^{6,7,8}

FACTORES DE RIESGO EN EL DESARROLLO DE JUEGO PATOLÓGICO
a) Factores relacionados con el individuo
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Variables sociodemográficas <ul style="list-style-type: none"> ○ Edad joven ○ Sexo: varón ▪ Comorbilidad psiquiátrica <ul style="list-style-type: none"> ○ Trastornos por uso de sustancias (alcohol, otras drogas) ○ Impulsividad ○ Factores orgánicos, limitación intelectual, deterioro cerebral ▪ Antecedentes familiares de ludopatía
b) Otros factores
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Accesibilidad del juego – Oferta de juego – Legalización ▪ Factores relacionados con el tipo de juego <ul style="list-style-type: none"> ○ Menor intervalo entre apuesta y premio ○ Posibilidad de incrementar la apuesta ○ Aceptabilidad social ○ Componente (real o subjetivo) de habilidad personal

- Dificultad para detener o inhibir acciones una vez que han comenzado
- Conlleva la realización de conductas aunque las consecuencias sean negativas
- Incapacidad para retrasar una conducta gratificante

La impulsividad es una característica clínica presente en muchos trastornos psiquiátricos que no son el Trastorno del control de los impulsos (TCI). Esto incluye el cluster B de los trastornos de la personalidad (especialmente el límite y el antisocial), trastornos neurológicos caracterizados por desinhibición conductual como la enfermedad de Tourette, el espectro del trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), la adicción a sustancias, el trastorno por atracón, bulimia, algunas parafilias, trastornos del desarrollo y trastornos del espectro bipolar⁹. Por lo tanto es importante para el clínico reconocer aquellos pacientes proclives a la impulsividad y tener en cuenta que los TCI están frecuentemente vinculados con otros trastornos del espectro, como las toxicomanías, y son comórbidos con el espectro bipolar y el del TDAH.

La impulsividad puede ser subclasificada a nivel teórico en dos entidades diferenciadas¹⁰:

- Acción impulsiva: asociada con una merma en la inhibición conductual.
Incluye: reacciones prematuras y la dificultad para controlar o suprimir conducta.
Se estima su medida tanto en animales de laboratorio como en humanos a través de tareas de tipo Go/No-go y “Stop signal reaction Time” (SSRT).
- Elección impulsiva: se refiere a la toma de decisiones sin una apropiada deliberación de las opciones

alternativas. En la impulsividad se observaría una aversión al retraso en la recompensa y se mide experimentalmente utilizando paradigmas de retraso-descuento donde en la impulsividad habría una mayor tendencia hacia una pequeña pero inmediata recompensa en contraposición a una mayor recompensa pero retrasada en el tiempo.

Junto a estos dos elementos de la impulsividad, podemos destacar también otro componente observable con frecuencia en la clínica caracterizado por la expresión concomitante de la impulsión y la agresión, que se ha venido a denominar como “agresión impulsiva” y se encuentra con frecuencia en el trastorno límite de personalidad y en el antisocial.

A nivel esquemático se puede señalar como bases neuroanatómicas fundamentales en el control de los impulsos, con complejas interrelaciones entre sí¹¹:

- El córtex prefrontal (orbitofrontal/cingulado): Zonas de control
- Hipocampo: Memoria de recompensa (entorno que acompaña a la entrada sensorial)
- Tálamo: Filtro sensorial
- Núcleo accumbens: Centro de recompensa
- Amígdala: Memoria emocional

La disociación entre los componentes de la impulsividad se puede observar según la zona de lesión a nivel experimental, de manera que lesiones en el núcleo accumbens aumentan ambos tipos de impulsividad^{12,13} y lesiones en la corteza orbito frontal y/o núcleo subtalámico aumentan la acción impulsiva pero también aumenta la tolerancia al retraso de la recompensa^{14,15}.

La etiopatogenia de la impulsividad responde a un modelo multifactorial, donde son importantes distintos factores, si bien no es objeto de esta revisión profundizar en los mismos:

- Factores ambientales
- Factores genéticos
- Factores neurobiológicos
- Factores hormonales

Como factores destacados en la neuroquímica de la impulsividad, donde señalaremos también lo más relevante en relación con el juego patológico, se encuentran:^{11,16,17}

a) Déficits en la neurotransmisión:

- Serotonina (5-HT): dificulta las actitudes de inhibición y espera. En el juego patológico también se ha señalado un déficit serotoninérgico, más relevante en el caso de los varones.
- Noradrenalina (NA): altera el mantenimiento de

la atención. Los inhibidores de la recaptación de la NA, como la atomoxetina, reducen la acción impulsiva.

- Dopamina (DA): Interviene en la búsqueda de gratificación y recompensa, la percepción subjetiva de capacidad y falta de crítica. En el juego patológico se ha señalado un papel primordial de este sistema de neurotransmisión en su etiopatogenia en el caso de las mujeres.
- Acetilcolina: influencia en la irritabilidad y disforia basal

b) Otros

- GABA (disminución)
- Glutamato (aumento). Antagonistas del receptor NMDA y del receptor metabotrópico de glutamato modulan la acción impulsiva.
- Testosterona: Influencia en la impulsividad agresiva.
- Vasopresina
- Endorfinas (autoagresividad)
- Hiperfunción del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal

En relación con la testosterona, un artículo reciente nos muestra a nivel experimental en ratas cómo los machos hacen más elecciones impulsivas comparado con las hembras, y cómo las hembras tratadas con testosterona neonatal hacen más elecciones impulsivas comparado con las hembras control y sin diferencias comparado con los machos¹⁸. Otro estudio, en cambio, no encuentra relación entre los niveles de impulsividad y juego patológico comparado con controles¹⁹.

En cuanto a la genética de la impulsividad, y en especial a las diferencias encontradas en relación con el sexo, cabe destacar la influencia de genes ligados al sexo (situados en los cromosomas X o Y) que están implicados en su etiopatogenia a través de dos mecanismos fundamentales: a) Directamente, por su implicación en el neurodesarrollo y/o función ligadas al sexo; b) Indirectamente a través de vías intermedias (secreción y función hormonal)¹⁰. En este sentido destacan los genes SRY (situado en el cromosoma Y) y el STS y MAOA (situados en el cromosoma X), que podrían explicar en parte las diferencias en impulsividad y sus formas de presentación encontradas en función del género.

Entre las diferencias más destacadas que podemos encontrar, y que tienen relación con la impulsividad tanto en individuos sanos como en la población con trastornos neuropsiquiátricos en función del sexo, podemos señalar de manera esquemática¹⁰:

- a) En individuos sanos, se han encontrado diferencias por género en distintos dominios neurobiológicos:
 - Estructura cerebral: Hipocampo, Amígdala, Corteza prefrontal

- Neuroquímica: Sistema monoaminérgico
 - Cognición
- b) En los trastornos psiquiátricos encontramos diferencias en:
- Incidencia
 - Características clínicas
 - Progresión
 - Neurobiología y patología
- c) Diferencias en la expresión de trastornos caracterizados por alteraciones de impulsividad.

En relación con las diferencias encontradas en impulsividad, un estudio realizado en una amplia población comunitaria de sujetos mayores de 18 años (n=34653) encontró niveles altos de impulsividad en el 17% de la muestra, siendo más frecuente en varones y en los más jóvenes, asociándose con drogodependencia, cluster B, trastorno de personalidad dependiente y esquizotípico, trastorno bipolar y trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH)²⁰.

En cuanto a las diferencias encontradas en la expresión de la impulsividad y sus manifestaciones psicopatológicas, diversos autores sugieren que niveles altos de impulsividad estarían implicados en la etiopatogenia del trastorno límite de la personalidad en mujeres, mientras que en el caso de los varones encontraríamos con mayor frecuencia trastorno antisocial de la personalidad^{21,22}.

IMPULSIVIDAD EN LA LUDOPATÍA

La impulsividad se ha relacionado con la etiopatogenia del juego patológico desde hace años,²³ y múltiples estudios muestran que los jugadores patológicos tienen puntuaciones mayores en escalas de impulsividad comparado con voluntarios sanos^{24,25,26}.

En un estudio pionero en relacionar cambios en la impulsividad con cambios en la sintomatología del juego patológico, los autores evaluaron 38 ludópatas (20 varones y 18 mujeres) que participaban en un estudio doble ciego comparado con placebo para valorar la eficacia de paroxetina en el trastorno.²⁷ Encontraron que la gravedad de los síntomas basales de ludopatía estaban asociados con rasgos de impulsividad y compulsividad, y que la mejoría de los síntomas de juego patológico estaba asociada con la disminución en escalas de impulsividad¹⁷.

En un intento de subclasificar a los jugadores patológicos en función de variables como la impulsividad, y los niveles de depresión y ansiedad, los autores encontraron un subgrupo de jugadores con niveles altos de impulsividad, que tendrían además una mayor gravedad de su trastorno de juego y trastornos psiquiátricos asociados. En este

subgrupo era más frecuente la comorbilidad con trastorno antisocial de la personalidad, tenían mayor problemática legal, familiar y social, así como antecedentes de abuso de sustancias y de ingresos psiquiátricos, junto con una mayor incidencia familiar de juego problemático y abuso de sustancias.²⁸

En estudios llevados a cabo en ludópatas utilizando tareas neuropsicológicas que evalúan las distintas facetas de la impulsividad referidas anteriormente, se han encontrado disfunciones en la toma de decisiones en un estudio de 19 jugadores patológicos comparados con controles, con niveles más altos de búsqueda de riesgo y de búsqueda de recompensa inmediata.²⁹ En otra investigación sobre 20 ludópatas y controles pareados, se observó que tenían globalmente una mayor urgencia, menor premeditación y menor tolerancia al retraso de la recompensa; sin embargo estos rasgos sólo estaban presentes en un subgrupo de pacientes y los autores destacan que algunos jugadores patológicos no mostraban mayores niveles de impulsividad en sus distintas facetas ni tenían ninguna alteración en los mecanismos cognitivos evaluados.³⁰

DIFERENCIAS DE GÉNERO EN EL JUEGO PATOLÓGICO

En los últimos años se ha evidenciado un creciente interés por el estudio de las diferencias de género en la ludopatía, y se han encontrado en diversos ámbitos del trastorno que resumimos a continuación:³¹⁻³⁵

a) Aspectos epidemiológicos

La prevalencia de la ludopatía se estima en el 0,5-2,5 % en adultos en numerosos estudios, estimándose en un 1.6% en un metanálisis.³⁶ Sin embargo, estudios más recientes en muestras amplias comunitarias, la prevalencia se ha mostrado menor, entre el 0,42% del estudio NESARC⁴ y el 0,6% en el National Comorbidity Survey Replication.⁵ El trastorno es más frecuente en varones, oscilando la diferencia según la población estudiada; así en grupos de Jugadores Anónimos se estima un 2 - 10% de mujeres, mientras que en población general sería 1 mujer por cada 3 varones. En población joven la prevalencia de ludopatía sería más alta, alrededor del 5% de los varones.

b) Edad de inicio

La edad de inicio se sitúa en la adolescencia o adultos jóvenes en el caso de los varones, mientras que es más tardío en las mujeres.^{31,32,35}

c) Progresión

La progresión del trastorno una vez iniciado es más rápido en las mujeres que en los varones.^{31,32,34}

d) Recuperación

Es más frecuente la recuperación en el caso de las mujeres comparado con los varones (56% versus 36%; odds ratio 2.3).³⁷

e) Tipo de juego

En los varones se ha señalado una mayor implicación en juegos de estrategia (black-jack o póquer), mientras que en la mujeres habría una preferencia por juegos menos estratégicos y con menor interacción interpersonal.^{33,34}

En España se ha observado que en relación con el bingo hay una mayor frecuencia de mujeres ludópatas comparada con los varones, mientras que entre los varones sería mayor la frecuencia de problemas con las máquinas “tragaperras”.³¹

f) Componente hereditario

En un estudio con gemelos donde se incluyeron 3359 pares de monocigotos y dicigotos, todos ellos varones, los factores familiares explicaban el 62% de diagnóstico de juego patológico.³⁸ Un estudio posterior con menor muestra, pero que incluyeron ambos sexos (92 pares varones y 63 pares mujeres tanto mono como dicigóticos), los autores encontraron en el caso de los varones una heredabilidad en juegos más activos, mientras que no encontraron diferencias en las mujeres.³⁹ Sin embargo, en un estudio más reciente, incluyendo 2889 pares monocigóticos y dicigóticos, de los que el 57% eran mujeres, los autores encontraron una heredabilidad genética del 49,2% en la ludopatía, sin que encontraran diferencias en función del sexo.⁴⁰

En los estudios sobre genética molecular, también se han encontrado diferencias en función del género en la ludopatía (tabla 2). En las mujeres se ha descrito una mayor frecuencia del alelo 7 hipofuncionante

de un polimorfismo funcional situado en el receptor DRD4 de la dopamina.⁴¹ Sin embargo, en el caso de los varones, se ha visto una mayor frecuencia del alelo corto hipofuncionante de un polimorfismo situado en la región promotora del gen que sintetiza el transportador de serotonina,⁴² así como una mayor frecuencia del alelo hipofuncionante situado en el promotor del gen de la MAOA.⁴³ Estos hallazgos apoyarían la hipótesis de una mayor implicación del sistema serotoninérgico en la etiopatogenia de la ludopatía en el caso de los varones, mientras que en las mujeres podría tener mayor importancia el sistema dopaminérgico.

g) Tratamiento

La mayoría de los estudios sobre respuesta al tratamiento no abordan diferencias en función del género. Sin embargo en un estudio doble-ciego controlado con placebo en el que se estudiaba la eficacia de fluvoxamina (200 mg/d) en el abordaje farmacológico de la ludopatía y se incluyeron 21 varones y 11 mujeres, los autores encontraron que la fluvoxamina era más eficaz que el placebo en el caso de los varones y en particular en los más jóvenes.⁴⁴ Este resultado se muestra acorde con la mayor implicación del sistema serotoninérgico en la etiopatogenia de la ludopatía en los varones postulada anteriormente.

PATOLOGÍA DUAL EN EL JUEGO PATOLÓGICO

En relación con la patología dual (conductas adictivas más otro trastorno mental), nos ocuparemos brevemente a continuación de la comorbilidad en la ludopatía.

En un estudio de comorbilidad en muestra clínica sobre 69 ludópatas (47 varones y 22 mujeres) llevado a cabo en nuestra Unidad de Ludopatía del Hospital Ramón y Cajal se encontró que el 62% de la muestra presentaba algún diagnóstico psiquiátrico asociado, siendo los más frecuentes el trastorno de personalidad (43%), abuso/dependencia de alcohol (34%), trastorno afectivo (16%) y trastorno de Ansiedad (5%). Un hallazgo interesante y novedoso de esta investigación es que por primera vez se describe la relación directa entre la gravedad de la ludopatía y la presencia de comorbilidad.⁴⁵

En un estudio de comorbilidad en muestra comunitaria de 43.093 sujetos (estudio NESARC), los autores encontraron, de manera similar a lo descrito en el estudio anterior, aunque con cifras de prevalencia superiores, que los ludópatas presentaban una prevalencia elevada de comorbilidad, con una mayor frecuencia de trastornos de personalidad (60.8%), trastorno por uso de alcohol (73.2 %), trastornos afectivos (49.6%) y trastornos de ansiedad (41.3%).⁴

En cuanto a las diferencias de género, ambos estudios coinciden en encontrar que las mujeres tienen con mayor frecuencia un trastorno afectivo comórbido,

Tabla 2. RESUMEN DE HALLAZGOS DE GENÉTICA MOLECULAR EN EL JUEGO PATOLÓGICO³⁹

Resumen de hallazgos de Genética Molecular	
GEN	RESULTADO
DRD1 Dde I	Heterosis negativa (Comings et al, 1997) Asociación con alelo -800 T/C (Da Silva et al., 2007)
DRD2 Taq	Alelo A1 (Comings et al.,1995)
DRD4 exon III	Alelo 7 hipofuncionante en ♀ (Pérez de Castro et al, 1997)
HTT-LPR (promotor)	Alelo corto hipofuncionante en ♂
TH intrón I	No asociación (Ibáñez et al., 1999)
MAOA intrón I	Alelo C4 en varones
MAOA promotor	Alelo hipofuncionante en ♂ (Ibáñez et al., 2000)
MAOB intrón II	No asociación (Ibáñez et al., 2000)

mientras que los varones tienen con mayor frecuencia un trastorno por abuso o dependencia de alcohol y trastorno de personalidad antisocial.^{4,45}

CONCLUSIONES

- La impulsividad es un rasgo complejo, que comprende diversas manifestaciones conductuales.
- La impulsividad es un rasgo presente en la etiopatogenia de un espectro de trastornos mentales que incluye las adicciones y el juego patológico.
- La impulsividad tiene unas bases neurobiológicas y genéticas en su etiopatogenia.
- Existen diferencias de género en la epidemiología, etiopatogenia, clínica, comorbilidad y respuesta terapéutica en la ludopatía.

Conflicto de intereses

La Dra. Ángela Ibáñez declara haber recibido financiación por actividades docentes, de investigación, asistencia a congresos y reuniones científicas (Servier, Otsuka Pharmaceutical SA, Bristol-Myers Squibb, Lündbeck, Pfizer, Ferrer, Adamed) sin que esto haya condicionado sus aportaciones al contenido del artículo.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 3rd ed. Washington DC, 1980.
2. Organización Mundial de la Salud. Décima Revisión de la Clasificación Internacional de las Enfermedades. Trastornos mentales del comportamiento y desarrollo. Descripciones clínicas y pautas para el diagnóstico. Madrid: Meditor, 1992.
3. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fifth Edition. DSM-5. Arlington, VA, American Psychiatric Association, 2013. .
4. Petry NM, Stinson FS, Grant BF. Comorbidity of DSM-IV pathological gambling and other psychiatric disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J Clin Psychiatry* 2005; 66:564-74.
doi: <http://dx.doi.org/10.4088/JCP.v66n0504>
5. Kessler RC, Hwang I, LaBrie R, Petukhova M, Sampson NA, Winters KC, Shaffer HJ. DSM-IV pathological gambling in the National Comorbidity Survey Replication. *Psychol Med* 2008; 38:1351-60.
doi: <http://dx.doi.org/10.1017/S0033291708002900>
6. Johansson A, Grant JE, Kim SW, Odlaug BL, Götestam KG. Risk factors for problematic gambling: a critical literature review. *Gambl Stud*. 2009; 25(1):67-92.
doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s10899-008-9088-6>
7. Afifi TO, Brownridge DA, MacMillan H, Sareen J. The relationship of gambling to intimate partner violence and child maltreatment in a nationally representative sample. *J Psychiatr Res*. 2010; 44(5):331-7.

doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychires.2009.07.010>

8. Bouju et al., 2011; Bouju G, Grall-Bronnec M, Landreat-Guillou M, Venisse JL. Pathological gambling: risk factors. *Encephale*. 2011; 37(4):322-31.

doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.encep.2011.01.003>

9. Allen A, King A, Hollander E. Obsessive-compulsive spectrum disorders. *Dialogues Clin Neurosci*. 2003 Sep;5(3):259-71.

10. Trent & Davies, Trent S, Davies W. The influence of sex-linked genetic mechanisms on attention and impulsivity. *Biol Psychol*. 2012 Jan;89(1):1-13.

doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsycho.2011.09.011>

11. Sáiz PA, de la Fuente JM, García-Portilla MP, et al. Comportamientos impulsivo-agresivos en esquemas. Barcelona: Grupo Ars XXI de Comunicación, S.L., 2008.

12. Cardinal RN, Pennicott DR, Sugathapala CL, Robbins TW, Everitt BJ. Impulsive choice induced in rats by lesions of the nucleus accumbens core. *Science*. 2001 Jun 29;292(5526):2499-501.

doi: <http://dx.doi.org/10.1126/science.1060818>

13. Christakou A, Robbins TW, Everitt BJ. Prefrontal cortical-ventral striatal interactions involved in affective modulation of attentional performance: implications for corticostriatal circuit function. *J Neurosci*. 2004 Jan 28;24(4):773-80.

doi: <http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0949-03.2004>

14. Winstanley CA, Theobald DE, Cardinal RN, Robbins TW. Contrasting roles of basolateral amygdala and orbitofrontal cortex in impulsive choice. *J Neurosci*. 2004 May 19;24(20):4718-22.

doi: <http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5606-03.2004>

15. Winstanley CA, Baunez C, Theobald DE, Robbins TW. Lesions to the subthalamic nucleus decrease impulsive choice but impair autoshaping in rats: the importance of the basal ganglia in Pavlovian conditioning and impulse control. *Eur J Neurosci*. 2005 Jun;21(11):3107-16.

doi: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1460-9568.2005.04143.x>

16. Ibáñez A, Blanco C, Sáiz-Ruiz J. Neurobiology and Genetics of Pathological Gambling. *Psychiatric Annals* 2002; 32/3: 181-185.

doi: <http://dx.doi.org/10.3928/0048-5713-20020301-07>

17. Blanco C, Potenza MN, Kim SW, Ibáñez A, Zaninelli R, Sáiz-Ruiz J, Grant JE. A pilot study of impulsivity and compulsivity in pathological gambling. *Psychiatry Research* 2009; 167(1-2): 161-168

doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2008.04.023>

18. Bayless DW, Darling JS, Daniel JM. Mechanisms by which neonatal testosterone exposure mediates sex differences in impulsivity in prepubertal rats. *Horm Behav*. 2013 Oct 11;64(5):764-769.

doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yhbeh.2013.10.003>

19. Blanco C, Ibáñez A, Blanco-Jerez CR, Baca-García E, Saiz-Ruiz J. Plasma testosterone and pathological gambling. *Psychiatry Research* 2001; 105: 117-121.

doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0165-1781\(01\)00333-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0165-1781(01)00333-X)

20. Chamorro J, Bernardi S, Potenza MN, Grant JE, Marsh R, Wang S, Blanco C. Impulsivity in the general population: A national study. *J Psychiatry Res* 2012; 46(8): 994-1001.

doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychires.2012.04.023>

21. Fossati A, Barratt ES, Carretta I, Leonardi B, Grazioli F, Maffei C. Predicting borderline and antisocial personality disorder features in nonclinical subjects using measures of impulsivity and aggressiveness. *Psychiatry Res*.2004; 125(2): 161-70.

doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2003.12.001>

22. Sprague J, Javdani S, Sadeh N, Newman JP, Verona E. Borderline personality disorder as a female phenotypic expression of psychopathy? *Personal Disord* 2012; 3(2):127-39.
doi: <http://dx.doi.org/10.1037/a0024134>
23. Blaszczynski, A., Steel, Z., McConaghy, N., 1997. Impulsivity in pathological gambling: The antisocial impulsivist. *Addiction* 92, 75-87
doi: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1360-0443.1997.tb03639.x>
24. Blaszczynski AP, Wilson AC, McConaghy N. Sensation seeking and pathological gambling. *Br J Addict*. 1986 Feb;81(1):113-7.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1360-0443.1986.tb00301.x>
25. Blanco C, Orensanz-Muñoz L, Blanco-Jerez C, Saiz-Ruiz J. Pathological gambling and platelet MAO activity: a psychobiological study. *Am J Psychiatry*. 1996 Jan;153(1):119-21.
doi: <http://dx.doi.org/10.1176/ajp.153.1.119>
26. Petry NM. Substance abuse, pathological gambling, and impulsiveness. *Drug Alcohol Depend*. 2001 Jun 1;63(1):29-38.
doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0376-8716\(00\)00188-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0376-8716(00)00188-5)
27. Grant JE, Kim SW, Potenza MN, Blanco C, Ibanez A, Stevens L, Hektner JM, Zaninelli R. Paroxetine treatment of pathological gambling: a multi-centre randomized controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol* 2003; 18(4):243-9.
doi: <http://dx.doi.org/10.1097/00004850-200307000-00007>
28. Ledgerwood DM, Petry NM. Subtyping pathological gamblers based on impulsivity, depression, and anxiety. *Psychol Addict Behav*. 2010; 24(4):680-8.
doi: <http://dx.doi.org/10.1037/a0019906>
29. Kräplin A, Dshemuchadse M, Behrendt S, Scherbaum S, Goschke T, Bühringer G. Dysfunctional decision-making in pathological gambling: pattern specificity and the role of impulsivity. *Psychiatry Res*. 2014; 215(3):675-82.
doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2013.12.041>
30. Billieux J, Lagrange G, Van der Linden M, Lançon C, Adida M, Jeanningros R. Investigation of impulsivity in a sample of treatment-seeking pathological gamblers: a multidimensional perspective. *Psychiatry Res*. 2012; 198(2): 291-6.
doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2012.01.001>
31. Ibáñez A, Blanco C, Moreryra P, Sáiz-Ruiz J. Gender differences in pathological gambling. *J Clin Psychiatry* 2003;64(3): 295-301.
doi: <http://dx.doi.org/10.4088/JCP.v64n0311>
32. Tavares H, Martins SS, Lobo DS, Silveira CM, Gentil V, Hodgins DC. Factors at play in faster progression for female pathological gamblers: an exploratory analysis. *J Clin Psychiatry*. 2003 Apr;64(4):433-8.
doi: <http://dx.doi.org/10.4088/JCP.v64n0413>
33. Potenza MN, Steinberg MA, McLaughlin SD, Wu R, Rounsaville BJ, O'Malley SS. Gender-related differences in the characteristics of problem gamblers using a gambling helpline. *Am J Psychiatry*. 2001;158(9): 1500-5.
doi: <http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.158.9.1500>
34. Grant & Kim, (2002). Grant JE, Kim SW. Gender differences in pathological gamblers seeking medication treatment. *Compr Psychiatry* 2002;43(1): 56-62.
doi: <http://dx.doi.org/10.1053/comp.2002.29857>
35. Blanco C, Hasin DS, Petry N, Stinson FS, Grant BF. Sex differences in subclinical and DSM-IV pathological gambling: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Psychol Med*. 2006; 36(7):943-53.
doi: <http://dx.doi.org/10.1017/S0033291706007410>
36. Shaffer HJ, Hall MN, Vander Bilt J. Estimating the prevalence of disordered gambling behavior in the United States and Canada: a research synthesis. *Am J Public Health*. 1999; 89(9):1369-76.
doi: <http://dx.doi.org/10.2105/AJPH.89.9.1369>
37. Slutske WS, Blaszczynski A, Martin NG. Sex differences in the rates of recovery, treatment-seeking, and natural recovery in pathological gambling: results from an Australian community-based twin survey. *Twin Res Hum Genet*. 2009;12(5): 425-32.
doi: <http://dx.doi.org/10.1375/twin.12.5.425>
38. Eisen SA, Lin N, Lyons MJ, Scherrer JF, Griffith K, True WR, Goldberg J, Tsuang MT. Familial influences on gambling behavior: an analysis of 3359 twin pairs. *Addiction*. 1998; 93(9): 1375-84.
doi: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1360-0443.1998.93913758.x>
39. Ibáñez A, Blanco C, Perez de Castro I, Fernandez-Piqueras J, Sáiz-Ruiz J. Genetics of pathological gambling. *J Gamb Stud*. 2003 Spring;19(1):11-22. Review.
doi: <http://dx.doi.org/10.1023/A:1021271029163>
40. Slutske WS, Zhu G, Meier MH, Martin NG. Genetic and environmental influences on disordered gambling in men and women. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67(6):624-30.
doi: <http://dx.doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.51>
41. Pérez de Castro I, Ibáñez A, Torres P, Sáiz-Ruiz J, Fernández-Piqueras J. Genetic association study between pathological gambling and a functional DNA polymorphism at the D4 receptor gene. *Pharmacogenetics* 1997; 7:3345-3348.
42. Pérez de Castro I, Ibáñez A, Sáiz-Ruiz J, Fernández-Piqueras J. Genetic contribution to pathological gambling: Association between a functional DNA polymorphism at the serotonin transporter gene (5-HTT) and affected males. *Pharmacogenetics* 1999; 9:397-400.
doi: <http://dx.doi.org/10.1097/00008571-199906000-00016>
43. Ibáñez A, Perez de Castro I, Fernandez-Piqueras J, Blanco C, Saiz-Ruiz J. Genetic association study between pathological gambling and DNA polymorphic markers at MAO-A and MAO-B genes. *Mol Psychiatry* 2000; 20:105-109.
44. Blanco C, Petkova E, Ibáñez A, Sáiz-Ruiz J. A pilot placebo-controlled study of fluvoxamine for pathological gambling. *Ann Clin Psychiatry* 2002; 14(1): 9-15.
doi: <http://dx.doi.org/10.3109/10401230209147393>
45. Ibáñez A, Blanco C, Donahue E, Lesieur HR, Perez de Castro I, Fernandez-Piqueras J, Saiz-Ruiz J. Psychiatric comorbidity in pathological gamblers seeking treatment. *Am J Psychiatry* 2001; 158(10): 1733-1735.
doi: <http://dx.doi.org/10.1176/ajp.158.10.1733>