



La respuesta de sobresalto y la inhibición prepulso en los trastornos por uso de alcohol. Implicaciones para la práctica clínica

Marta Marín Mayor^{b*}, Rosa Jurado-Barba^{a,c,d,e}, Isabel Martínez-Grass^{a,b,c}, Guillermo Ponce Alfaro^{a,b,c}, Gabriel Rubio Valladolid^{a,b,c}

^aUniversidad Complutense de Madrid, España

^bHospital Universitario "12 de Octubre", Madrid, España

^cInstituto de Investigación "12 de Octubre", Madrid, España

^dCentro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), Madrid, España

^eUniversidad Camilo José Cela, Madrid, España

INFORMACIÓN ARTÍCULO

Manuscrito recibido: 31/01/2014

Revisión recibida: 13/05/2014

Aceptado: 14/07/2014

Palabras clave:

Reflejo de sobresalto

Inhibición prepulso

Alcoholismo

RESUMEN

Los trastornos por uso de alcohol (TUA) están siendo estudiados empleando distintos paradigmas neurofisiológicos y neuropsicológicos, entre los que se encuentran el paradigma de la respuesta de sobresalto (RS) y la inhibición prepulso (IPP). En este artículo presentamos los resultados que nuestro grupo ha obtenido después de desarrollar varias líneas de investigación en relación a la RS y la IPP en pacientes con TUA. El primer estudio se realizó con 19 pacientes con dependencia de alcohol, a los que se evaluó la RS y la IPP a nivel basal y a los 14 días, después de haber completado de manera satisfactoria el proceso de desintoxicación. El segundo estudio incluyó a 60 pacientes con dependencia de alcohol y que mantenían una abstinencia de al menos un mes, que fueron testados mediante el test de sobresalto y comparados con un grupo control. En el tercer estudio, 40 pacientes procedentes del segundo estudio fueron evaluados mediante pruebas de impulsividad, correlacionando posteriormente las variables de la RS y las variables de impulsividad. Nuestros estudios han demostrado que los pacientes con dependencia de alcohol presentan una menor magnitud de la RS y una alteración de la IPP cuando son comparados con sujetos sanos. Las alteraciones de la IPP son más marcadas cuando los pacientes presentan un consumo activo de alcohol y se encuentran en las fases iniciales del síndrome de abstinencia, tendiendo a recuperarse parcialmente una vez que se ha completado de manera satisfactoria un tratamiento de desintoxicación, aunque en ningún caso se llegan a alcanzar los porcentajes de IPP mostrados por el grupo de controles sanos. Por último, hemos encontrado que los paradigmas de la RS y las variables de impulsividad se correlacionan en pacientes con dependencia de alcohol, pero no es sujetos sanos. Se concluye que el test de la RS y la IPP pueden ser una herramienta útil a la hora de evaluar a pacientes con dependencia de alcohol, pudiendo ser consideradas como variables neurofisiológicas que podrían constituir marcadores de vulnerabilidad para el desarrollo de alcoholismo o bien el reflejo de los efectos neurotóxicos que el alcohol ejerce sobre el sistema nervioso central.

© 2014 Colegio Oficial de Psicólogos de Madrid. Producido por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Startle response and prepulse inhibition in alcohol use disorders. Implications for the clinical practice

ABSTRACT

In recent years, the addictive processes and more specifically Alcohol Use Disorders (AUD) have been studied using different neuropsychological and neurophysiological approaches, including the Startle Response (SR) and the Prepulse Inhibition (PPI). In this article we present the results of three studies carried out by our group. The first study included 19 male patients who had alcohol dependence and were detoxified for a period of 10-14 days, undergoing testing for SR and PPI at baseline and after the detoxification treatment. The second study included 60 abstinent alcoholic men who had been abstinent for more than a month and who were compared with healthy controls. The sample of the third studied

Keywords:

Startle reflex

Prepulse inhibition

Alcoholism

*La correspondencia sobre este artículo debe enviarse a Marta Marín. Departamento de Psiquiatría. Hospital Universitario "12 de Octubre". Avda. de Córdoba s/n. 28041 Madrid, España. E-mail: martukam81@hotmail.com

included 40 alcohol dependent men, who proceeded from study 2, and who were assessed with laboratory impulsivity paradigms after having been tested on SR and PPI. Our studies have found that alcohol dependent patients exhibit a reduced magnitude of the SR and impairments in the PPI compared to healthy controls. Impairments in the PPI are even more evident when the subject is actively consuming alcohol and during early detoxification, and tend to partially improve after the detoxification process is successfully completed, although percentages of PPI do not reach the levels of healthy controls. Finally, we found that variables of the SR and variables of impulsivity were correlated in abstinent alcohol dependent patients, but not in controls. In conclusion, SR and PPI could be useful tools for the assessment of patients with alcohol dependence. They could either be considered as vulnerability markers for the development of alcohol or be an index of alcohol neurotoxicity in the central nervous system.

© 2014 Colegio Oficial de Psicólogos de Madrid Production by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

En los últimos años, los procesos adictivos, y más concretamente los trastornos por uso de alcohol (TUA), han sido estudiados empleando distintos paradigmas neurofisiológicos y neuropsicológicos, entre los que se encuentran el paradigma de la respuesta de sobresalto (RS) y la inhibición prepulso (IPP) (Grillon, Sinha y O'Malley, 1994; Keedwell, Kumari, Poon, Marsall y Checkley, 2001).

La respuesta de sobresalto (RS) es una contracción muscular rápida, involuntaria y refleja de los músculos faciales y de las extremidades que presenta un patrón de progresión rostro-caudal y que está provocada por un estímulo repentino e intenso, que puede ser de cualquier modalidad: acústica, visual, somatosensorial, e incluso vestibular. El patrón de la RS consiste en el cierre palpebral y la contracción de la musculatura facial, cervical y esquelética, así como en una detención de la conducta en movimiento y una aceleración de la frecuencia cardíaca. La respuesta habitual consiste en una breve flexión, más marcada en la mitad superior del cuerpo (Valls-Solé, 2004). La RS se produce como consecuencia de la activación involuntaria de estructuras del tronco cerebral que forman parte de la sustancia reticular bulbo-pontina (Thompson et al., 1992). Se postula que podría tener una función protectora frente a un posible daño procedente de un predador o un golpe. Asimismo, se ha planteado que la RS podría servir como una herramienta para evaluar el comportamiento y los mecanismos implicados en la plasticidad de la respuesta sensoriomotora, ya que se encuentra sometida a influencias de varios orígenes como el estado emocional, la atención o la actividad mental (Koch, 1999; Lang, Bradley y Cuthbert, 1990). En los seres humanos, la RS se define operacionalmente como el pico de respuesta en el electromiograma (EMG) del músculo orbicular del ojo, provocado por la presentación de estímulos intensos y breves y monitorizados mediante unos pequeños electrodos que se colocan en la zona cutánea del párpado inferior (Hutchinson, Rohsenow, Monti, Palfai y Swift, 1997). Aunque la RS se puede obtener a través de distintas modalidades sensoriales, la mayoría de la información recogida acerca de la neurobiología de la RS proviene de la respuesta de sobresalto acústica (RSA) (Koch, 1999).

A pesar de la relativa simplicidad del circuito neuronal que canaliza la RS, ésta posee diversas características que la confieren una notable plasticidad. Cabe destacar, por ser las más relevantes, la habituación y la inhibición prepulso (IPP). El concepto de habituación se refiere a la reducción exponencial de la magnitud de la RS después de que un estímulo de sobresalto, inicialmente novedoso, es presentado repetidas veces y a una velocidad suficiente como para producir adaptación sensorial o fatiga de los receptores (Christoffersen, 1997). Por otro lado, el fenómeno de la IPP se refiere a la reducción o inhibición de la magnitud de la RS cuando se presenta un estímulo de baja intensidad (prepulso) antes del estímulo de sobresalto (pulso). La IPP se ha utilizado como una medida operacional de los mecanismos de filtrado sensoriomotor y se cree que podría tener un papel importante en los procesos atencionales (Braff, Swerdlow y Geyer, 1992).

Tanto la RS como la IPP han sido previamente estudiadas en múltiples patologías psiquiátricas como la esquizofrenia (Swerdlow et al., 2006) y los trastornos depresivos y ansiosos (Grillon, Dierker y

Merikangas, 1997; Mneimne, McDermunt y Powers, 2008). Sin embargo, los estudios en el campo de las adicciones, y más específicamente en los TUA, son aún escasos. La mayoría de los estudios realizados a este respecto se han hecho con animales de experimentación (Chester y Barrenha, 2007; Jones et al., 2000). Los escasos estudios que se han hecho sobre población clínica se han centrado en diversos aspectos del paradigma de la RS y de la IPP.

Modulación afectiva de la RS a través de la presentación de imágenes relacionadas con el alcohol

Éste es el campo más investigado en los TUA. Parte de la idea introducida por Lang de que existe una modulación afectiva de la RS que puede ser utilizada como una medida eficaz a la hora de evaluar la valencia emocional de los estímulos afectivos. De esta manera, la RS sería potenciada por la presencia de estímulos aversivos y atenuada con la presentación de estímulos placenteros (Lang et al., 1990). Este paradigma se ha empleado como un indicador de la respuesta emocional ante la presencia de señales relacionadas con el alcohol. Los estudios realizados en sujetos con dependencia de alcohol han demostrado que presentan una atenuación de la RS cuando se les muestran estímulos relacionados con el alcohol, en comparación con la presentación de estímulos neutros o negativos, lo que sugiere que los estímulos relacionados con el alcohol conservan cualidades apetitivas durante la abstinencia en el consumo de alcohol (Grüsser et al., 2002; Heinz et al., 2003; Mucha, Geier, Stuhlinger y Mundle, 2000; Saladin, Drobos, Coffey y Libet, 2002). La modulación afectiva de la RS en pacientes con dependencia de alcohol se ha asociado a distintos parámetros clínicos: a) el *craving*, tanto el relacionado con las propiedades reforzantes del consumo de alcohol como el relacionado con el alivio de los síntomas de abstinencia, de manera que cuanto menor es la reactividad de la RS ante la presencia de estímulos relacionados con el alcohol mayor es el *craving* (Heinz et al., 2003), b) el tiempo de abstinencia, de manera que los estímulos relacionados con el alcohol serían percibidos como aversivos en pacientes que se encuentran en un abstinencia temprana o durante la fase aguda de la desintoxicación (Saladin et al., 2002), c) la comorbilidad con un trastorno antisocial de la personalidad (Miranda, Meyerson, Myers y Lovallo, 2003) d) y la historia familiar de alcoholismo (Miranda, Meyerson, Myers y Lovallo, 2002). Se ha postulado que la modulación afectiva de la RS podría identificar a aquellos sujetos con dependencia de alcohol que tendrían más riesgo de sufrir una recaída en el consumo de alcohol, de modo que éstos serían aquéllos que basalmente reaccionan con una menor RS ante la presentación de estímulos relacionados con el alcohol (Koencke, Jiménez-Giménez, Borrell y Rubio, 2008; Loeber et al., 2007). Por otro lado, la modulación afectiva de la RS se ha utilizado para demostrar que los sujetos no intoxicados o con un grado leve de intoxicación presentan una potenciación de la RS durante la presentación de imágenes aversivas, en comparación con los sujetos con intoxicaciones moderadas o severas, lo que hablaría a favor de un efecto ansiolítico del alcohol (Donohue, Curtin, Patrick y Lang, 2007).

RS e IPP como marcadores de vulnerabilidad para el desarrollo de TUA

Estos estudios han sido realizados por el grupo de Grillon empleando como grupo muestral a niños y adultos jóvenes, hijos de individuos con dependencia de alcohol. En un estudio inicial, estos autores demostraron que la habituación y la IPP estaban alteradas en niños (no expuestos al alcohol) que tenían una historia familiar de alcoholismo (Grillon et al., 1997). Posteriormente, este mismo grupo encontró una menor reactividad a los efectos del alcohol (medido a través de una menor reducción de la magnitud de la RS) y alteraciones en la IPP en una muestra de varones adultos jóvenes con historia parental de alcoholismo a los que se exponía a varias sesiones de alcohol (Grillon et al., 2000). Estos dos estudios sugieren que una reducida reactividad de la RS y alteraciones en la habituación de la RS y en la IPP podrían constituir marcadores de vulnerabilidad para el desarrollo de alcoholismo (Grillon et al., 1997; Grillon, Sinha, Ameli y O'Malley, 2000).

Modificaciones de la RS y la IPP en presencia de alcohol

Estos estudios se han centrado en ver cómo la administración de una dosis de alcohol afecta a la RS y a la IPP en individuos sanos (Grillon et al., 1994; Hutchinson et al., 1997) y en sujetos con un consumo perjudicial de alcohol (Hutchinson, McGeary, Wooden, Blumenthal e Ito, 2003). En estos estudios se ha encontrado una supresión global de la RS tras la administración de alcohol en individuos sanos (Grillon et al., 1994; Hutchinson et al., 1997). Sin embargo, los resultados obtenidos con respecto a la IPP no han sido concluyentes, con algunos estudios en los que no se encuentran cambios significativos en la IPP después de la ingesta de una dosis de alcohol (Grillon et al., 1994) y otros en los que se concluye que la IPP tendería a reducirse después de la ingesta de una dosis baja de alcohol en aquellos individuos que presentan una IPP basal reducida, mientras tendería a incrementarse en aquellas personas que muestran basalmente una IPP incrementada (Hutchinson et al., 1997). En pacientes con consumo perjudicial de alcohol se ha encontrado que el consumo de alcohol reduce tanto la magnitud de la RS como la IPP, si bien el hecho de atender activamente al prepulso incrementaba la IPP y que el hecho de atender activamente al pulso incrementaba la magnitud de la RS en este grupo poblacional, sin que se encontrase una interacción significativa entre el consumo de alcohol y los procesos atencionales (Hutchinson et al., 2003). No obstante, en su conjunto, estos estudios sugieren que el consumo de alcohol presenta efectos neurotóxicos en el sistema nervioso central (SNC), especialmente en aspectos relacionados con las funciones de filtrado sensoriomotor.

Modificaciones de la RS y la IPP durante el síndrome de abstinencia alcohólica (SAA)

Se han realizado diversos estudios en los que se han investigado las modificaciones de la RS y la IPP durante el SAA. Se ha encontrado que durante el proceso de desintoxicación de alcohol se produce un incremento en la magnitud de la RS (Howard y Ford, 1992) y un descenso significativo de la IPP (Keedwell et al., 2001). Los niveles más bajos de IPP se alcanzan durante el primer y tercer día de abstinencia y se incrementan progresivamente durante la primera semana, siendo los cambios más significativos en aquellos sujetos con dependencia de alcohol que tienen antecedentes de delirium tremes (Keedwell et al., 2001). A esto hay que añadir que se ha demostrado que existe una correlación entre la magnitud de la RS y el número de desintoxicaciones previas a las que el individuo ha estado expuesto, de manera que la magnitud de la RS estaría incrementada, indicando un incremento de la excitabilidad neuronal en sujetos que han sido desintoxicados más número de veces (Krystal et al., 1997). Sin embargo, un reciente estudio realizado sobre una muestra de pacientes

con dependencia de alcohol recientemente desintoxicados contradice los resultados obtenidos hasta la fecha en este campo. No detectan modificaciones en la IPP después del proceso de desintoxicación, pero sí un incremento en la magnitud de la RS, si bien éste no dependería del número de desintoxicaciones previas ni de la gravedad del síndrome de abstinencia, sino de la edad de inicio de la dependencia de alcohol, de manera que los individuos con un inicio precoz de la dependencia de alcohol serían los que mostrarían niveles más elevados en la magnitud de la RS después del proceso de desintoxicación (Schellekens et al., 2012).

En este artículo presentamos los resultados que nuestro grupo ha obtenido después de desarrollar varias líneas de investigación en relación a la RS y la IPP en pacientes con TUA. El primer estudio se realizó sobre una pequeña muestra de 19 pacientes con dependencia de alcohol de intensidad leve-moderada en los que se evaluó la RS y la IPP a nivel basal y a los 14 días, después de haber completado de manera satisfactoria el proceso de desintoxicación. El segundo estudio se realizó sobre una muestra de 60 pacientes que cumplían criterios DSM-IV para dependencia de alcohol y que mantenían una abstinencia de al menos un mes, que fueron comparados con un grupo control de sujetos sanos. En el último estudio, 40 pacientes procedentes del estudio 2 eran evaluados mediante pruebas de impulsividad, con la finalidad de estudiar si existía una correlación entre los parámetros de la RS y la impulsividad, que ya ha sido ampliamente reconocida como un marcador de vulnerabilidad en el desarrollo de TUA. Nuestras hipótesis de trabajo fueron:

Estudio 1. Los pacientes con dependencia de alcohol presentarían una menor magnitud de la RS y un menor porcentaje de IPP antes del proceso de desintoxicación en comparación con el grupo control. A los 14 días, después de que el proceso de desintoxicación se hubiera completado, la magnitud de la RS y la IPP se incrementarían, aunque seguirían siendo más bajas comparadas con el grupo control.

Estudio 2. Los pacientes con dependencia de alcohol presentarían una menor magnitud de la RS y una menor IPP en comparación con los controles después de un mes de mantenerse abstinentes.

Estudio 3. En los pacientes con dependencia de alcohol la magnitud de la RS se correlacionaría o bien positivamente o bien negativamente con las medidas de impulsividad. La IPP se correlacionaría negativamente con las medidas de impulsividad, de manera que los pacientes con dependencia de alcohol con la IPP más alterada serían los que presentarían niveles más altos de impulsividad y la habituación de la RS se correlacionaría de manera positiva con las medidas de impulsividad, de manera que los pacientes que habitúan más rápido son los que presentan más impulsividad.

Método

Características del grupo muestral

Estudio 1. La muestra estaba constituida por 19 varones, con edades comprendidas entre los 18 y 65 años (media de edad = 39.11, DT = 6.6), que cumplían criterios DSM-IV para el trastorno por dependencia de alcohol (American Psychiatric Association, 2000) y que presentaban un consumo activo de alcohol en el momento de ser evaluados (véase tabla 1).

Estudio 2. La muestra incluyó a 60 pacientes varones que cumplían criterios DSM-IV para el trastorno por dependencia de alcohol (American Psychiatric Association, 2000), incluyendo los 19 pacientes de la primera muestra que habían completado de manera satisfactoria el proceso de desintoxicación de alcohol y que habían permanecido abstinentes en el consumo de alcohol al menos durante el último mes (véase tabla 1).

Estudio 3. El grupo muestral estaba formado por 40 pacientes varones que cumplían criterios DSM-IV para el trastorno por dependencia de alcohol (American Psychiatric Association, 2000) y que procedían de la muestra del estudio 2 (véase tabla 1).

Tabla 1
Variables clínicas y sociodemográficas de pacientes y controles del estudio 2 (esta muestra incluye a los pacientes de los estudios 1 y 3)

Variables	Pacientes (n = 60)		Controles (n = 37)		t(97)	p
	Media	DT	Media	DT		
Edad (años)	46.37	8.44	40.39	8.38	-3.28	< .01
Edad de inicio del consumo de alcohol (años)	13.90	3.67	18.89	2.81	7.09	< .001
Edad en que se cumplen criterios de dependencia (años)	31.62	8.63	0	0	-22.23	< .001
Tiempo de abstinencia (meses)	25.65	43.83	0	0	-3.55	< .001
Desintoxicaciones previas (N°)	1.89	2.46	0	0	-4.64	< .001
Ingesta de alcohol (gramos/día)	194.08	100.32	12.43	9.76	-10.96	< .001
	(n)	%	(n)	%	Chi ²	p
Dependencia de nicotina	35	(58.3%)	11	(29.7%)	13.39	< .01
Dependencia de cannabis	1	(1.7%)	0	(0%)	3.94	ns

Los criterios de exclusión en los tres estudios fueron: una edad menor de 18 años o mayor de 65, la presencia de una enfermedad sistémica o neurológica, que pudiese estar relacionada con algún tipo de deterioro neuropsicológico o que pudiese dificultar las estrategias de afrontamiento, la presencia de un CI < 70, los antecedentes de trastornos psiquiátricos como esquizofrenia, trastorno bipolar y trastorno obsesivo compulsivo, presentar algún defecto visual o auditivo que pudiera dificultar la realización del experimento y presentar una puntuación mayor de 15 en la escala HAD, ya que puntuaciones altas en esta escala se asocian a respuestas de estrés. Debido a la dificultad para encontrar a individuos con una dependencia de alcohol sin la presencia de una comorbilidad con otro trastorno por uso de sustancias (TUS), la historia de un TUS o el consumo esporádico de cannabis no fueron considerados como criterios de exclusión, si bien el consumo crónico de cannabis y el consumo esporádico de cocaína y heroína si lo fueron. Además, como la mayor parte de nuestros pacientes se encontraban bajo tratamiento farmacológico, especialmente benzodiazepinas, antiepilépticos, antidepresivos, naltrexona y disulfiram, el empleo de agentes farmacológicos, con excepción de los antipsicóticos, tampoco fue considerado criterio de exclusión.

Características del grupo control

El grupo control estaba constituido por 22 sujetos varones sanos (edad media = 40.41, DT = 5.05) en el estudio 1 y por 37 sujetos varones sanos (edad media = 40.39, DT = 8.38) en los estudios 2 y 3, procedentes, fundamentalmente, de sujetos que desempeñaban sus tareas laborales en el Servicio de Psiquiatría de nuestro hospital. Fueron considerados como criterios de exclusión: la presencia de una enfermedad sistémica o neurológica, la presencia de una enfermedad psiquiátrica, la presencia de antecedentes de una enfermedad psiquiátrica en familiares de primer grado, la presencia de problemas auditivos o visuales que pudieran dificultar la realización del experimento y la presencia de un consumo actual de sustancias de abuso o de alcohol (véase tabla 1).

Todos los participantes tuvieron que firmar un consentimiento informado. Además, fueron sometidos a una prueba de cribaje auditivo para descartar la presencia de algún defecto en la audición que pudiera interferir con la ejecución de la prueba. Se recogieron variables sociodemográficas y clínicas a través de cuestionarios que forman de la batería que se suministra a los pacientes al inicio del programa de tratamiento para el alcoholismo. Posteriormente, los participantes completaron la Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria (HAD) (Zigmond y Snaith, 1983), con el fin de detectar estados severos de ansiedad y depresión que pudieran interferir con la realización del estudio, al constituir variables de estrés. Asimismo, se evaluó el cociente intelectual mediante la segunda y tercera escalas del Test de Cattell (Cattell y Cattell, 1994).

Finalmente, se les realizaba el Test de Sobresalto. Los sujetos eran sometidos a las pruebas a lo largo de una sesión de 30 minutos, aproximadamente (para más información ver Marín et al. 2012).

Aparato utilizado para el Test de Sobresalto

El aparato utilizado para la producción del estímulo de sobresalto fue un sistema de estimulación acústica. Se utilizaron cuatro tipos de estímulos auditivos: ráfagas de ruido blanco de inicio instantáneo a 110 dB (pulso) durante 45 ms y este mismo estímulo precedido de un estímulo prepulso consistente en ráfagas de ruido blanco de comienzo instantáneo a 80 dB durante 30 ms (prepulso + pulso). El intervalo entre la presentación del prepulso y el comienzo del pulso fue de 30, 60 ó 120 ms. El estímulo fue presentado binauralmente a través de auriculares sobre un ruido blanco de fondo de 65 dB. El reflejo de parpadeo, indicador de la RS, se midió a través del registro de la actividad electromiográfica del músculo orbicular derecho. Previamente al inicio del experimento se realizaron tres bloques de ensayos con los cuatro estímulos auditivos, presentados de forma pseudoaleatorizada, separados por intervalos interestimulares de 20 ± 2 ms, con la finalidad de familiarizar a los participantes con los estímulos y reducir así la reactividad inicial. El experimento constó de tres bloques de ensayos. En el primero se presentó una serie de 5 pulsos solos. En el segundo se presentaron 32 series de pulsos y prepulsos intercalados, estando el pulso precedido del prepulso a 30, 60 ó 120 ms. En el tercer bloque se presentaron nuevamente 5 series de pulsos solos. En total se realizaron 42 ensayos y se llevó a cabo en un tiempo aproximado de 15 minutos.

Particularidades metodológicas del estudio 1

En este estudio, los pacientes fueron desintoxicados durante un periodo de tiempo de 10-14 días, mediante el empleo de benzodiazepinas (Lorazepam, Diazepam y Clorazepato Dipotásico) y/o antiepilépticos (Gabapentina, Pregabalina u Oxcarbazepina). Los síntomas de abstinencia fueron evaluados mediante la Revised Clinical Institute Withdrawal Assessment for alcohol Scale (CIWA-Ar) (Sullivan, Sykora y Schneiderman, 1989) a nivel basal y después del proceso de desintoxicación. El Test de Sobresalto se realizó basalmente y a los 14 días, después de completar el proceso de desintoxicación.

Particularidades metodológicas del estudio 3

En este estudio, una vez que los pacientes completaban el Test de Sobresalto, realizaban 3 pruebas neuropsicológicas para medir su impulsividad: el Continuous Performance Test (CPT) y el Stop-Signal Task (STOP), que se utilizaron para evaluar el paradigma del control inhibitorio, y el Differential Reinforcement for Low-Rate Responding (DRLR),

que se empleó para estudiar el paradigma de la demora de la recompensa. El CPT (Rosvold, Mirsky, Sarason, Bransome y Beck, 1956) es un test que se emplea para el estudio de la atención sostenida (a través del número de omisiones) y la impulsividad (a través del número de comisiones). La versión "AX" del CPT contiene las letras A, B, F, G, H, J, K, N, T, V y X. La prueba tiene una duración de 10 minutos y se realiza a través de tres fases consecutivas en las que se presentan 200 letras por cada serie. Los sujetos reciben la instrucción de pulsar la barra espaciadora del ordenador cuando aparece la secuencia "AX". Si la barra espaciadora no es pulsada cuando se presenta la secuencia "AX" se considera un "error por omisión". Si se pulsa la barra espaciadora tras la aparición de cualquier secuencia de letras distinta de la secuencia "AX" se considera un "error por comisión". La prueba de STOP (Logan, 1994) se basa en la ejecución de una doble tarea: la tarea "go", que consiste en identificar tan rápido como sea posible las letras "X" u "O" cuando aparezcan en la pantalla, pulsando dos teclas distintas en el teclado del ordenador, y la tarea "stop", que consiste en inhibir la ejecución de la tarea y no pulsar a las teclas cuando un círculo verde (la señal de stop) aparezca encima de ellas. Para finalizar, el DRLR (McClure y Gordon, 1984) evalúa la habilidad del individuo para frenarse en responder prematuramente. El sujeto recibe la instrucción de pulsar a la barra espaciadora del ordenador, "esperar" y volver a pulsar de nuevo. Si el sujeto consigue frenar la respuesta durante al menos 6 segundos obtiene como recompensa un punto.

Variables y análisis estadísticos

Las variables de la RS consideradas en nuestros estudios fueron: 1) la reactividad o magnitud de la RS, 2) la IPP, valorada a través de la determinación del porcentaje de inhibición prepulso a lo largo de la sesión, y que se define como pulso - prepulso/pulso x 100 y 3) la habituación de la RS medida a través de la determinación del decremento en la respuesta de sobresalto a lo largo de la sesión, que se calcula midiendo la diferencia entre la magnitud de la RS entre el primer y el último bloque. Las variables relacionadas con la impulsividad fueron: a) las omisiones AX y las comisiones A y X de la CPT, b) el tiempo de reacción a la señal de stop (TRSS) del STOP y c) el número de respuestas correctas o recompensas y el ratio de eficiencia de la DRDL.

En cuanto al análisis estadístico, se empleó la estadística descriptiva para analizar las variables demográficas. Las variables cualitativas se describen mediante frecuencias absolutas y porcentajes rela-

tivos de sus categorías. En las variables cuantitativas se calcula la media y la desviación típica (DT). El análisis de varianza (ANOVA) con medidas repetidas se empleó para estudiar las diferencias entre pacientes y controles, así como las diferencias entre los estudios a nivel basal y a los 14 días tras el periodo de desintoxicación y las variables dependientes (RS, IPP, habituación y medidas de impulsividad). Se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson para calcular las correlaciones entre las variables de la RS y las variables de impulsividad. Los datos fueron tratados con el programa estadístico informático SPSS (versión 19.0).

Resultados

Resultados del estudio 1

En la evaluación basal, los sujetos con dependencia de alcohol presentaron porcentajes de IPP significativamente más bajos ($p < .01$) en comparación con el grupo control, en todas las series (figura 1). A los 14 días, una vez completado el proceso de desintoxicación, los pacientes con dependencia de alcohol continuaron mostrando porcentajes significativamente más bajos de IPP ($p < .01$) en comparación con el grupo control. Después del proceso de desintoxicación el porcentaje de IPP se incrementó desde la evaluación basal a la evaluación realizada a los 14 días, aunque este incremento solo alcanzó la significación estadística en los intervalos prepulso-pulso de 30 y 60 ms ($p < .05$). En el grupo control, los porcentajes de la IPP no sufrieron modificaciones significativas desde la evaluación basal a la evaluación realizada a los 14 días.

Resultados del estudio 2

Los porcentajes de IPP en los pacientes con dependencia de alcohol eran menores que en el grupo control, aunque estas diferencias solo alcanzaron significación estadística ($p < .05$) cuando el intervalo prepulso-pulso era de 30 ms, encontrándose una tendencia a la significación cuando el intervalo prepulso-pulso era de 120 ms ($p < .1$). El ANOVA solo demostró un efecto significativo del grupo x intervalos prepulso-pulso a 30 ms, $F_{(1,83)} = 6.146$, $p = .015$. Con respecto a la magnitud de la RS, se encontró que la magnitud de la RS era menor en los pacientes con dependencia de alcohol en comparación con el grupo control a lo largo de todas las series, alcanzando la significación esta-

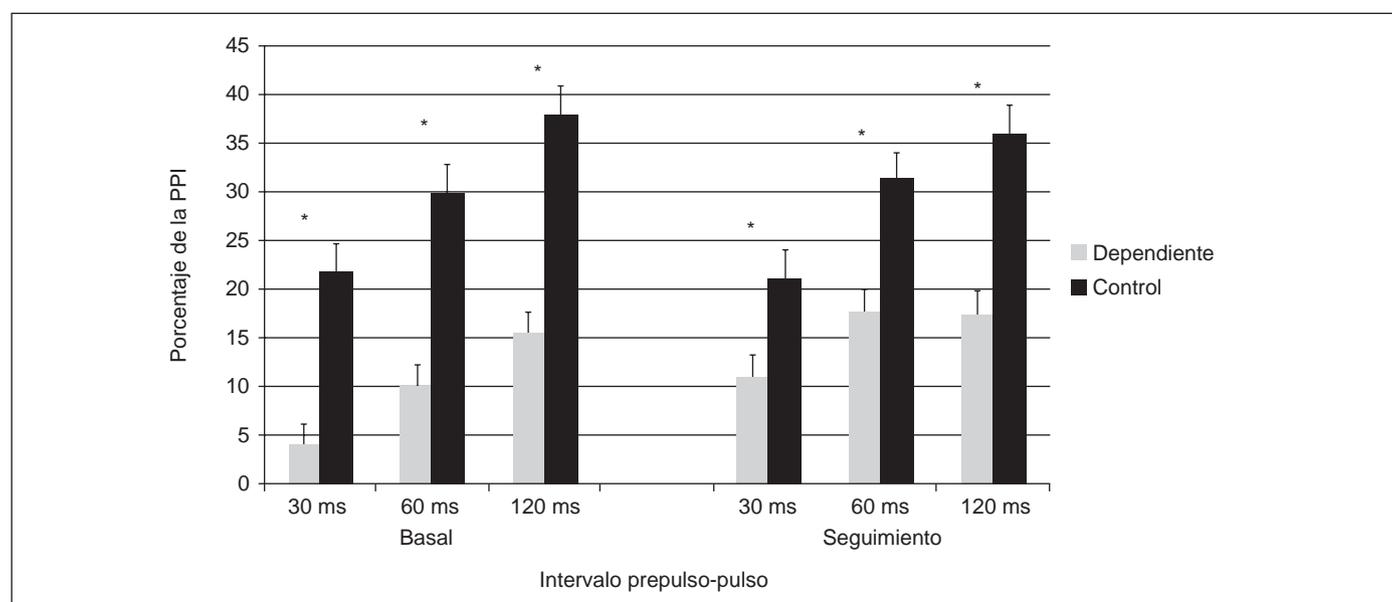


Figura 1. Estudio 1. Porcentaje de la PPI en pacientes con dependencia de alcohol comparado con sujetos sanos controles, a nivel basal y a los 14 días después de haberse finalizado el proceso de desintoxicación.

dística durante el segundo bloque ($p < .05$) (ver figura 2). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los sujetos con dependencia de alcohol y los controles en la habituación de la RS.

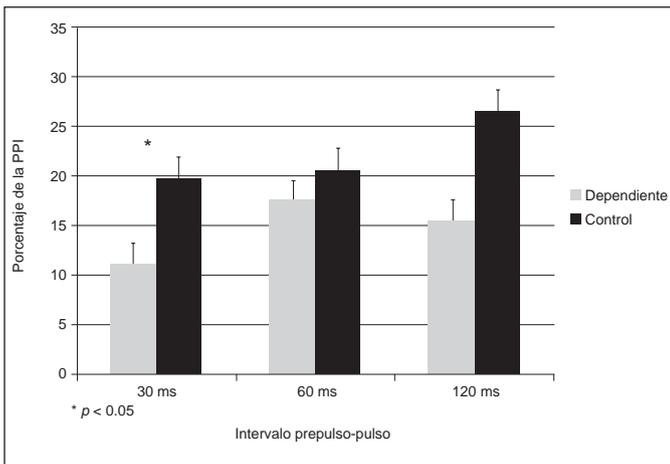


Figura 2. Estudio 2. Porcentaje de la PPI en pacientes con dependencia de alcohol comparado con sujetos sanos controles, a nivel basal y a los 14 días después de haberse finalizado el proceso de desintoxicación.

Resultados del estudio 3

En este estudio se halló una correlación positiva estadísticamente significativa entre la magnitud de la RS y el TRSS del STOP ($p < .05$) y entre la magnitud de la RS y las Comisiones X de la CPT ($p < .01$) (tabla 2). Además, se encontró una correlación negativa estadísticamente significativa entre la magnitud de la RS en todos los bloques del estudio y el número de recompensas de la DRLD ($p < .05$). Por otro lado, encontramos una correlación positiva estadísticamente significativa entre la habituación de la RS y las comisiones de la CPT ($p < .01$) y el TRSS del STOP ($p < .05$). No hallamos correlaciones estadísticamente significativas entre la IPP y las medidas de impulsividad. En el grupo control no se encontraron correlaciones estadísticamente significativas entre las variables de la RS y las variables de impulsividad.

Tabla 2
Estudio 3. Medidas de las variables de la RS y las variables de impulsividad

Variables de la RS	Casos		Controles		F	SE
	Media	DT	Media	DT		
PA (1-5)	0.29	0.22	0.44	0.54	$F(70, 6) = 2.78$	$p = .041$
PA (6-37)	0.19	0.16	0.39	0.57		
PA (38-42)	0.17	0.13	0.35	0.57		
IPP 30	5.04	31.55	19.66	17.03		
IPP 60	11.53	32.15	20.54	25.36		
IPP 120	23.71	33.64	26.56	32.82		
Habituación	0.12	0.18	0.09	0.19		
Variables de la impulsividad	Media	DT	Media	DT	F	SE
Omisiones	1.82	3.52	0.27	0.56	$F(70, 6) = 6.14$	$p = .0001$
Comisiones A	0.18	0.55	0.11	0.31		
Comisiones X	0.85	3.99	0.16	0.37		
TRSS	215.41	90.77	170.03	57.05		
Recompensas	49.42	9.36	60.12	8.47		
Eficiencia	67.56	19.71	90.25	9.76		

Nota. PA (1-5) = magnitud de la RS en el bloque 1; PA (6-37) = magnitud de la RS en el bloque 2; PA (38-42) = magnitud de la RS en el bloque 3; IPP 30 = IPP cuando el intervalo prepulso-pulso es de 30 ms; IPP 60 = IPP cuando el intercalo prepulso-pulso es de 60 ms; IPP 120 = IPP cuando el intervalo prepulso-pulso es de 120 ms; TRSS = tiempo de reacción a la señal de stop.

Discusión

En conjunto, nuestros estudios han demostrado que los pacientes con dependencia de alcohol presentan una menor magnitud de la RS y una alteración de la IPP cuando son comparados con sujetos sanos. Las alteraciones de la IPP serían aún más marcadas cuando los pacientes presentan un consumo activo de alcohol y se encuentran en las fases iniciales del SAA y tienden a recuperarse parcialmente una vez que se ha completado de manera satisfactoria un tratamiento de desintoxicación, aunque en ningún caso se llega a alcanzar los porcentajes de IPP mostrados por el grupo de controles sanos. Por último, hemos encontrado que los paradigmas de la RS y las variables de impulsividad se correlacionan en pacientes con dependencia de alcohol, pero no en sujetos sanos.

Con respecto a las alteraciones en la IPP, los resultados que hemos obtenido están en consonancia con los estudios previos (Grillon et al., 1997, 2000; Hutchinson et al., 2003). La IPP ha sido descrita como una medida operacional del filtrado sensorio-motor que reduce el impacto de estímulos sensoriales irrelevantes (Braff et al., 1992) y se considera un índice de un mecanismo inhibitorio mediado a nivel central que regula no solamente las operaciones sensoriales, sino también las operaciones motoras y cognitivas (Swerdlow et al., 1992). De esta manera, nuestros resultados sugieren que los mecanismos encargados del procesamiento de la información sensorial estarían alterados en pacientes con dependencia de alcohol quienes, como consecuencia de ello, podrían presentar más dificultades a la hora de suprimir o filtrar información sensorial irrelevante. Estos pacientes tendrían más dificultades a la hora de frenar los automatismos comportamentales implicados en la recaída y presentarían niveles más altos de estrés, lo que implicaría que podrían desarrollar una mayor tendencia a beber alcohol para aliviar estos síntomas.

El hecho de que los pacientes que presentan un consumo activo de alcohol presenten una mayor afectación de la IPP habla de una posible neurotoxicidad del alcohol sobre el SNC, como ya han apuntado estudios previos (Grillon et al., 2000; Hutchinson et al., 1997). Además de este efecto neurotóxico del alcohol, los pacientes con dependencia de alcohol recientemente desintoxicados podrían sufrir alteraciones en la IPP como consecuencia del propio efecto neurotóxico del SAA ya que se ha encontrado una mayor alteración de la

IPP durante los primeros días de desintoxicación, que tiende a normalizarse a partir de la primera semana de abstinencia, y asociada a la gravedad del SAA (medido a través de la presencia de antecedentes de delirium tremens), de manera que a mayor gravedad del SAA mayor afectación de la IPP (Keedwell et al., 2001). Por último, el hecho de que una vez superado el periodo de desintoxicación y lograda la abstinencia en el consumo de alcohol los porcentajes de la IPP mejoran pero que no logren igualarse a los porcentajes de IPP de los sujetos sanos podría apoyar la idea de que la IPP podría constituir un marcador de vulnerabilidad para el desarrollo de TUA como ya se ha señalado en investigaciones previas (Grillon et al., 1997, 2000).

Por otro lado, hemos encontrado que los sujetos con dependencia de alcohol presentan una menor magnitud de la RS en comparación con los sujetos sanos. Esto podría ser debido al propio efecto del alcohol a nivel central, ya que se ha descrito con anterioridad que la administración de alcohol en sujetos sanos (Grillon et al., 1994; Hutchinson et al., 1997) y en individuos con un consumo perjudicial de alcohol (Hutchinson et al., 2003) suprime o reduce la magnitud de la RS o debido a las características de los propios pacientes con dependencia de alcohol, que con frecuencia presentan síntomas depresivos y anhedonia, lo que se ha asociado a una baja reactividad de la RS (Mneimne et al., 2008).

Por último, hemos encontrado correlaciones estadísticamente significativas entre las variables de la RS y las variables de impulsividad, la cual ha sido ampliamente estudiada en los TUA, habiéndose demostrado que constituye un factor de riesgo para el desarrollo de TUA (Rubio et al., 2007). Nuestro estudio apunta a que una mayor magnitud de la RS se correlacionaría con ambos paradigmas de la impulsividad (control inhibitorio y demora de la recompensa) en los pacientes con dependencia de alcohol, pero no en el grupo de controles sanos. Esto podría significar que a la hora de enfrentarse con situaciones estresantes, como por ejemplo la exposición a estímulos aversivos y/o la ejecución del propio experimento en sí, los pacientes con dependencia de alcohol desarrollarían estados de ansiedad que se han asociado con incrementos en la magnitud de la RS (Grillon et al., 1997), desarrollando una conducta impulsiva que les llevaría a beber alcohol compulsivamente, probablemente en un intento de aliviar los síntomas de ansiedad ya que, como hemos señalado previamente, el consumo de alcohol reduce la reactividad de la RS (Grillon et al., 1994; Hutchinson et al., 1997). Además, hemos encontrado que en los individuos con dependencia de alcohol, pero no en los controles sanos, la habituación se correlaciona con el paradigma del control inhibitorio de la impulsividad. Una rápida habituación ha sido empleada en estudios previos como un indicador de conductas externalizadoras, impulsividad y un estilo de personalidad desinhibida, que han sido ampliamente descritos como factores que favorecerían el desarrollo de TUA (Rubio et al., 2008). De esta forma, se podría llegar a desarrollar un TUA a través de dos vías: un alto nivel de *arousal* o de ansiedad a la hora de enfrentarse a situaciones estresantes, que llevaría a consumir alcohol con el objetivo de aliviar los síntomas de ansiedad, o un estilo de personalidad desinhibido e impulsivo, que conduciría al consumo de alcohol en el contexto de búsqueda de sensaciones y novedades.

Hay que ser cautos a la hora de interpretar los resultados de estos estudios, pues presentan varias limitaciones. En primer lugar, no podemos saber si nuestros hallazgos eran previos al inicio del consumo de alcohol o si, por el contrario, se han producido como consecuencia de la evolución crónica del consumo de alcohol en estos individuos. En segundo lugar, el tamaño muestral fue pequeño y los criterios de exclusión utilizados muy laxos, con lo que la muestra es heterogénea. Además, no se han tenido en cuenta algunas variables de confusión que podrían estar interfiriendo con los resultados del estudio y entre las que se encuentran el consumo de nicotina y el consumo concomitante de otras drogas o el empleo de tratamientos psicofarmacológicos. Por dicho motivo, son necesarios más estudios que puedan arrojar claridad en cuanto a si las alteraciones de la RS y los déficits en la

IPP podrían constituir un marcador de vulnerabilidad para el desarrollo de alcoholismo, ser una consecuencia de la neurotoxicidad del alcohol sobre el SNC o ser el resultado de la interacción de ambos.

Extended Summary

In recent years, the addictive processes and more specifically Alcohol Use Disorders (AUD) have been studied using different neuropsychological and neurophysiological approaches, including the Startle Response (SR) and the Prepulse Inhibition (PPI).

The SR is a defensive response to a sudden burst of white noise. It can also be elicited by tactile and visual intense stimuli. The acoustic startle response (ASR) is mediated by a relatively simple neuronal circuit located in the low brainstem. It is easily measured in humans by recording the amplitude of the eye blink. The ASR has been used as a measure of behavioural reactivity to external stimuli. It shows different forms of plasticity including PPI and habituation. PPI refers to the ability of innocuous sensory events presented before a startle-eliciting stimulus to inhibit or reduce the startle reflex. It has been described as an operational measure of sensorimotor gating that is reduced in several neuropsychiatric disorders such as schizophrenia and depression or anxiety disorders, but studies are lacking in the area of addictions and alcoholism.

Prepulse inhibition (PPI) of the SR refers to the ability of innocuous sensory events by assessing the impact of prestimuli at appropriate time (less than 250 ms) before startle-eliciting stimuli to inhibit or to reduce startle. PPI has been described as an operational measure of sensorimotor gating that is reduced in several neuropsychiatric disorders, such as schizophrenia, but there is no extensive experience in the field of addictions and alcoholism.

In humans, the majority of studies assessing the SR and PPI in patients with AUD have been performed using the affective modulation of the startle response, and it has been found an attenuation of the SR in alcohol dependent patients during the presentation of alcohol-related stimuli, compared with emotionally negative or neutral stimuli, suggesting that alcohol-related stimuli may retain their appetitive qualities during alcohol abstinence. SR and PPI have been also studied as vulnerability markers for the development of alcoholism and focus on the offspring of alcoholics. Impaired PPI and habituation, as well as lower startle reactivity, have been found in children and young adults with a parental history of alcoholism and have been postulated as vulnerability markers for the development of alcoholism. Another branch of studies have explored the effects of alcohol over SR and PPI. While it has been widely described that alcohol reduces or suppresses the magnitude of the SR, results regarding PPI are inconclusive. Finally, SR and PPI have been evaluated during Alcohol Withdrawal Syndrome (AWS). It has been reported that alcoholic withdrawing patients show a significantly decreased PPI, which reaches its lowest point on the first and third day of abstinence and increases progressively after the first week. This finding is most apparent in subjects with a history of delirium tremens. In addition, it has been described an increase in the magnitude of the SR during alcohol withdrawal, and this would be associated with the number of previous detoxifications and an early-onset of alcohol dependence.

In this article we present the results of three studies carried out by our group. The first study included 19 male patients who met DSM-IV criteria for alcohol dependence, and were detoxified for a period of 10-14 days, undergoing testing for SR and PPI at baseline and after the detoxification treatment had concluded. The second study included 60 abstinent alcoholic men who met DSM-IV criteria for alcohol dependence and had been abstinent for more than a month at the time of testing and who were compared with a sample of healthy controls. The sample of the third study included 40 alcohol-dependent men who proceeded from Study 2 and who were assessed with laboratory impulsivity paradigms after having been tested on SR and PPI.

Method

Subjects

Study 1. It included 19 male patients (mean age = 39.11, $SD = 6.6$), who met DSM-IV criteria for alcohol dependence and were detoxified for a period of 10-14 days undergoing testing for SR and PPI at baseline and after the detoxification treatment had concluded.

Study 2: It included 60 abstinent alcoholic men (mean age = 46.37, $SD = 8.44$) who met DSM-IV criteria for alcohol dependence and had been abstinent for more than a month at the time of testing, and who were compared with a sample of healthy controls.

Study 3. It included 40 alcohol-dependent men (mean age = 44.73, $SD = 9.8$), who proceeded from Study 2, and who were assessed with laboratory impulsivity paradigms after having been tested on SR and PPI.

Subjects were excluded if they were under 18 and over 65 years, had a systemic or neurological disease which could interfere with coping strategies, an associated neuropsychological deficit, an IQ under 70, met criteria for a current major psychiatric disorder such as schizophrenia or other psychotic disorder, affective disorders, obsessive compulsive disorder and anxiety disorders, or suffered a hearing impairment which might interfere with the conduct of the experiment. Due to the difficulties in recruiting patients with just alcohol dependence, a history of substance use disorders and occasional intake of cannabis were not considered exclusion criteria.

Controls. The control group included 22 equal healthy male controls (mean age = 40.41, $SD = 5.05$) in Study 1 and 37 equal male controls (mean age = 40.39, $SD = 8.38$) in Studies 2 and 3.

Startle response measurement

The SR was elicited and recorded with a commercial computerized human startle response monitoring system. Acoustic startle stimuli (pulses and prepulses) were presented binaurally through headphones. Four types of startle stimuli were used: a pulse-alone stimulus of 110 dB of white noise presented for 45 ms and three prepulse 25 ms stimuli of 80 dB of white noise presented 30 ms, 60 ms, and 120 ms before the pulse. All the stimuli were presented against a continuous background noise of 65 dB. The interstimulus interval was 20 ms \pm 2. The eye-blink component of the startle response was measured by recording electromyographic (EMG) activity of the orbicularis oculi muscle directly beneath the right eye. Patients were told that brief loud startling sounds would be delivered through the headphones and were asked to keep their eyes open during the test and to avoid moving.

Specific methodology in Study 1

Patients were detoxified for a period of 10-14 days using benzodiazepines (Lorazepam, Diazepam or Clorazepate dipotassium) and/or anticonvulsants (Gabapentin, Pregabalin, Oxcarbazepine). Withdrawal symptoms were measured using the Revised Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol Scale (CIWA-Ar) at baseline and after detoxification.

Specific methodology in Study 3

Impulsivity was assessed in abstinent alcohol dependent patients with three different laboratory measures: Continuous Performance Test (CPT), Stop-Signal Task (SST), and Differential Reinforcement for Low-Rate Responding (DRL6). The CPT is a test used to study sustained attention, and also, through commission errors it assesses impulsivity. The AX version of the CPT contains the letters A, B, F, G, H, J, K, N, T, V, and X. Subjects are asked to press the space bar when the letter "X" appears preceded by the letter "A". Failure to press the space bar when the sequence "AX" appears is an "omission error". Pressing the space bar at any other time is a "commission error". The SST measures the inhibitory process. It is based on the execution of a double concurrent task: the go task and the stop task. The go task consists in determining as fast as possible if the stimulus presented is the letter "X" or the letter "O" by responding pressing to two different keys on the computer. Sometimes, after "X" and "O" have appeared in the screen, a green spot (the stop signal) is presented on

top of these letters. This indicates that the subject must inhibit the execution of the go task and restrain pressing the key of the computer. The DRL6 assesses the subject's ability to refrain from responding prematurely and provides an objective measure of impulse control, through efficiency ratio and total correct responses (or rewards). The subject is instructed to press the space bar of the computer ("wait a while and then press the button again.") If the subject refrains from responding for at least 6 seconds he receives a point reward.

Statistical analysis

Data were treated with the statistical computer program SPSS (19.0 version).

Results

Results from Study 1

At baseline, patients exhibited significantly lower percentages of PPI when compared to controls, at all trials, 30, 60 and 120 ms prepulse-to-pulse interval ($p < .01$). After 10-14 days of detoxification treatment, patients continued showing significantly lower percentages of PPI compared to controls, at all trials, 30, 60 and 120 ms prepulse-to-pulse interval ($p < .01$). However, after detoxification was completed, percentage of PPI was increased in patients from baseline to 10-14 days after treatment, at all trials, although statistical significance was only reached at 30-ms and 60-ms ($p < 0.05$) prepulse-to-pulse interval. In the control group, percentages of PPI did not change from baseline to follow-up (statistical significance was not reached). We did not find differences between patients and controls in the percentage of habituation, neither at baseline nor at follow-up.

Results from Study 2

Percentages of PPI exhibited by patients were lower than those exhibited by controls at all trials 30 ms, 60 ms, and 120 ms prepulse-to-pulse interval, but the differences were only statistically significant ($p < .05$) at 30 ms, although there was a trend towards significance at 120 ms ($p < .1$). The magnitude of the SR in abstinent alcoholic patients compared to controls was reduced throughout the three blocks in both the pulse-alone and prepulse-pulse trials. These parameters reached statistical significance ($p < .05$) in the second block. Habituation was reduced in abstinent alcoholic patients compared to controls, but the differences were not significant.

Results from Study 3

Results related to correlation analyses in the patient group are the following: 1) Magnitude of the SR in the first block had a significant positive correlation ($p < .05$) with SSRT of the SST and a significant positive correlation ($p < .01$) with X Commissions of the CPT; 2) rewards of DRL6 correlated negatively with the magnitude of the SR in the three blocks ($p < .05$); X Commissions of the CPT correlated positively with the startle habituation ($p < .01$); and 4) SSRT of the SST correlated positively with the startle habituation ($p < .05$). No significant correlation was demonstrated between impulsivity measures and PPI. In the control group, in contrast with the patient group, no significant correlations were found between impulsivity measures and parameters of the SR.

Discussion

In summary, our studies have found that alcohol dependent patients exhibit a reduced magnitude of the SR and impairments in the PPI compared to healthy controls. Impairments in the PPI are even more evident when the subject is actively consuming alcohol and during early detoxification, and tend to partially improve after the detoxification process is successfully completed, although percentages of PPI do not reach the levels of healthy controls. Finally, we found that variables of the SR and variables of impulsivity were correlated in abstinent alcohol dependent patients, but not in controls.

PPI has been described as an operational measure of sensorimotor gating which reduces the impact of irrelevant sensorial stimuli. Consequently, these data suggest that sensory information processing mechanisms could be impaired in abstinent alcoholic patients, who,

as a result, would possibly have greater difficulty in suppressing or gating irrelevant information. In such a case, these patients would also have greater difficulty in restraining behavioural automatisms involved in relapse as well as higher stress levels, which would mean a greater tendency to drink to relieve symptoms.

The fact that patients who were actively taking alcohol showed lower percentages of PPI suggests this would be probably due to the neurotoxicity of alcohol over CNS. However, it is possible that impairments in PPI could also be associated to the withdrawal process itself, as it has been described a greater decrease of PPI levels during the first three days of alcohol withdrawal, and a greater disruption of PPI in patients with a history of delirium tremens has been found. Moreover, impairments on PPI could exist even before initiation on alcohol consumption, reflecting a vulnerability marker for the development of alcoholism, as it has been demonstrated that PPI improves after alcohol detoxification but to a lesser extent when compared to healthy controls.

We also found a decrease in the magnitude of the startle response in abstinent alcoholic patients. The fact that we found a decrease in the magnitude of the startle response could be because our patients already had impaired measures, as they frequently show depressive symptoms and anhedonia, which have been associated with a low reactivity of the SR, or because they developed impairments due to repeated alcohol consumption, due to neurotoxicity over CNS.

Finally, we found that in abstinent alcoholic men the magnitude of the SR correlated significantly with measures of both dimensions of impulsivity: inhibitory control and delay of reward, whereas startle habituation had a significant correlation with the inhibitory control dimension of impulsivity. According to our findings, AUD could be developed through two different pathways. On one hand, some alcoholics would have high arousal or higher levels of anxiety when coping with stressful situations, which in turn would lead them to increase their alcohol consumption in order to alleviate anxiety symptoms. On other hand, alcoholics would also have impulsive and disinhibitory personality traits and they would start drinking alcohol in the context of sensation seeking, novelty seeking, and liveliness, which are features that define this personality type. In our study, the modulation of the SR was related with both pathways.

However, caution should be exercised when interpreting these results due to several limitations, and further studies are necessary in this area to shed light on the use of paradigms of the SR and PPI as specific vulnerability markers for the development of alcoholism.

Conflicto de intereses

Los autores de este artículo declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

Referencias

- American Psychiatric Association (2000). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (4th ed., text rev.). Washington, DC: American Psychiatric Association.
- Braff, D. L., Swerdlow, N. R. y Geyer, M. A. (1992) Gating and habituation of the startle reflex in schizophrenic patients. *Clinical Neuroscience* 95, 131-139.
- Cattell, R. B. y Cattell, A. K. S. (1973). *Measuring intelligence with culture fair test. Manual for scales 2 and 3* (adaptación española: Test de factor "g". Escalas 2 y 3 - 7^a edición. Madrid: TEA. 1994). Champaign, IL: IPAT.
- Chester, J. A. y Barrenha, G. D. (2007). Acoustic startle at baseline and during acute alcohol withdrawal in replicate mouse lines selectively bred for high and low alcohol preference. *Alcohol: Clinical and Experimental Research*, 3, 1633-1644.
- Christoffersen, G. R. J. (1997). Habituation: events in the history of its characterization and linkage to synaptic depression. A new proposed kinetic criterion for its identification. *Progress in Neurobiology*, 53, 45-66.
- Donohue, K. F., Curtin, J. J., Patrick, C. J. y Lang, A. R. (2007) Intoxication level and emotional response. *Emotion*, 7, 103-112.
- Grillon, C., Dierker, L. y Merikangas, K. R. (1997). Startle modulation in children at risk for anxiety disorders and/or alcoholism. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 36, 925-932.
- Grillon, C., Sinha, R. y O'Malley, S. (1994). Effects of ethanol on the acoustic startle reflex in humans. *Psychopharmacology*, 114, 167-171.
- Grillon, C., Sinha, R., Ameli, R. y O'Malley, S. (2000). Effects of alcohol on baseline startle and prepulse inhibition in young men at risk for alcoholism and/or anxiety disorders. *Journal of Studies on Alcohol*, 61, 46-54.
- Grüsser, S. M., Heinz, A., Raabe, A., Wess, M., Podschus, J. y Flor, H. (2002) Stimulus-induced craving and startle potentiation in abstinent alcoholics and controls. *European Psychiatry*, 17, 188-193.
- Heinz, A., Loeber, S., Georgi, A., Wrase, J., Hermann, D., Rey, E. R., ... Mann, K. (2003). Reward craving and withdrawal relief craving: assessment of different motivational pathways to alcohol intake. *Alcohol and Alcoholism*, 38, 35-39.
- Howard, R. y Ford, R. (1992). From the jumping Frenchmen of Maine to post-traumatic stress disorder: the startle response in neuropsychiatry. *Psychological Medicine*, 22, 695-707.
- Hutchison, K. E., McGeary, J., Wooden, A., Blumenthal, T. e Ito, T. (2003). Startle magnitude and prepulse inhibition: effects of alcohol and attention. *Psychopharmacology*, 167, 235-241.
- Hutchison, K. E., Rohsenow, D., Monti, P., Palfai, T. y Swift, R. (1997). Prepulse inhibition of the startle reflex: preliminary study of the effects of a low dose of alcohol in humans. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 21, 1312-1319.
- Jones, A. E., McBride, W. J., Murphy, J. M., Lumeng, L., Li T-K y Shekhar, A. (2000). Effects of ethanol on startle responding in alcohol-preferring and non-preferring rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 67, 313-318.
- Keedwell, P. A., Kumari, V., Poon, L., Marshall, E. J. y Checkley, S. A. (2001). Information processing deficits in withdrawal alcoholics. *Addiction Biology*, 6, 239-245.
- Koch, M. (1999). The neurobiology of startle. *Progress in Neurobiology*, 59(2), 107-128.
- Koeneke, A., Jiménez-Giménez, M., Borrell, J. y Rubio, G. (2008). Differences in the modulation of the startle reflex in abstainers and relapsers alcoholics. *European Psychiatry*, 23 (suppl 2), S318.
- Krystal, J. H., Webb, E., Grillon, C., Cooney, N., Casal, L., Morgan, C. A. 3rd, ... Charney, D. S. (1997). Evidence of acoustic startle hyperreflexia in recently detoxified early onset male alcoholics: modulation by yohimbine and m-chlorophenylpiperazine (mCPP). *Psychopharmacology*, 131, 207-215.
- Lang, P. J., Bradley, M. M. y Cuthbert, B. N. (1990). Emotion, attention and the startle reflex. *Psychological Review*, 97, 377-395.
- Loeber, S., Croissant, B., Nakoyics, H., Zimmer, A., Georgi, A., Klein, S., ... Flor, H. (2007). The startle reflex in alcohol-dependent patients: changes after cognitive-behavioral and predictive validity for drinking behavior. A pilot study. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 76, 385-390.
- Logan, G. D. (1994). On the ability to inhibit thoughts and action: a user's guide to the stop signal paradigm. En D. Dagenbach, T. H. Carr (Eds.), *Inhibitory processes in attention, memory and language*. San Diego, CA: Academic Press.
- Marín, M., Ponce, G., Martínez-Gras, I., Koeneke, A., Curivil, P., Jiménez-Arriero, M. A. y Rubio, G. (2012). Impairments of Prepulse Inhibition of the Startle Response in Abstinent Alcoholic Male Patients. *Alcohol and Alcoholism*, 47, 545-551.
- McClure, F. D., Gordon, M. (1984). Performance of disturbed hyperactive and nonhyperactive children on an objective measure of hyperactivity. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 12, 561-571.
- Miranda, R. Jr., Meyerson, L. A., Myers, R. R. y Lovallo, W. R. (2002) Altered affective modulation of the startle reflex in young adults with a family history of alcoholism. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 26, 441-448.
- Miranda, R. Jr, Meyerson, L. A. y Myers, R. R. y Lovallo, W. R. (2003) Altered affective modulation of the startle reflex in alcoholics with antisocial personality disorder. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 27, 1909-1911.
- Mneime, M., McDermunt, W. y Powers, A. S. (2008). Affective ratings and Startle modulation in people with nonclinical depression. *Emotion*, 8, 552-559.
- Mucha, R. F., Geier, A., Stuhlinger, M. y Mundle, G. (2000). Appetitive effects of drug cues modelled by pictures of the intake ritual: generality of cue-modulated startle examined with inpatient alcoholics. *Psychopharmacology*, 151, 428-432.
- Rosvold, H. E., Mirsky, A. F., Sarason, I., Bransome, E. D. y Beck, L. H. (1956). A continuous performance test of brain damage. *Journal of Consulting Psychology*, 20, 343-350.
- Rubio, G., Jiménez M., Rodríguez-Jiménez, R., Martínez, I., Avila, C., Ferre, F., ... Palomo, T. The role of behavioral impulsivity in the development of alcohol dependence: a 4-year follow-up study. (2008). *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 32, 1681-1687.
- Saladin, M. E., Drobos, D. J., Coffey, S. F. y Libet, J. M. (2002). The human startle reflex and alcohol cue reactivity: Effects of early versus late abstinence. *Psychology of Addictive Behaviors*, 16, 98-105.
- Schellekens, A. F., Mulders, P. C., Ellenbroek, B., de Jong, C. A., Buitelaar, J. K., Cools, A. y Verkes, R. J. (2012). Early-onset alcohol dependence increases the acoustic startle reflex. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 36, 1075-1083.
- Sullivan, J. T., Sykora, K., Schneidman, J., Naranjo, C. A. y Sellers, C. M. (1989) Assessment of alcohol withdrawal: the revised Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol scale (CIWA-Ar). *British Journal of Addiction*, 84, 1353-1357.
- Swerdlow, N. R., Light, G. A., Cadenhead, K. C., Sprock, J., Hsieh, M. H. y Braff, D. L. (2006). Startle gating deficits in a large cohort of patients with schizophrenia: relationship to medications, symptoms, neurocognition and level of function. *Archives of General Psychiatry*, 63, 1325-1335.
- Thompson, P. D., Colebatch, J. G., Brown, P., Rothwell, J. C., Day, B. L., Obeso, J. A. y Marsden, C. D. (1992) Voluntary stimulus-sensitive jerks and jumps mimicking myoclonus or pathological startle syndromes. *Movement Disorders*, 7, 257-262.
- Valls-Solé, J. (2004). Funciones y disfunciones de la reacción de sobresalto en el ser humano. *Revista de Neurología*, 39, 946-955.
- Zigmond, A. S. y Snaith, R. P. (1983). The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 67, 361-370.