

TRASTORNOS DEL CONTROL DE LOS IMPULSOS EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

Malco Rossi, Dr. Marcelo Merello

.....

SECCIÓN DE MOVIMIENTOS ANORMALES, DEPARTAMENTO DE NEUROCIENCIAS
INSTITUTO DE INVESTIGACIONES NEUROLÓGICAS RAÚL CARREA. FLENI

DIRECCIÓN: FLENI. MONTAÑESES 2325. C1428AQK. BUENOS AIRES // E-MAIL DE CONTACTO: movan@fleni.org.ar

●

RESUMEN

Los trastornos del control de los impulsos en la Enfermedad de Parkinson fueron recientemente descritos. Comprenden al juego patológico y a los trastornos de compra compulsiva, conducta sexual aberrante y compulsión por la comida; los cuáles frecuentemente se encuentran asociados a conductas repetitivas y al síndrome de disregulación dopaminérgica. En este artículo se revisarán los aspectos clínicos, la fisiopatología y las posibles opciones terapéuticas para estos trastornos.

Palabras Clave: *Enfermedad de Parkinson, Trastornos del control de los impulsos, Terapia de reemplazo dopaminérgica, Toma de decisiones.*

.....

ABSTRACT

Impulse control disorders were recently described in Parkinson's disease. They include pathological gambling, compulsive shopping, hypersexuality and binge eating, which are frequently associated with punding and the dopamine dysregulation syndrome. In this article we review clinical features, physiopathology and several treatment options for these disorders.

Key Words: *Parkinson's disease, Impulse control disorders, dopamine replacement therapy, decision-making.*

INTRODUCCIÓN

Los trastornos del control de los impulsos (TCI) en la Enfermedad de Parkinson (EP) constituyen un grupo de trastornos de creciente interés. Se caracterizan por la imposibilidad de resistir el impulso de llevar a cabo una conducta determinada que en general suele ser placentera pero que en ese contexto puede ser dañina para la propia persona o terceros¹. Algunas conductas placenteras o gratificantes, como lo son el juego,

el sexo, la comida o las compras, se convierten en un TCI cuando ocasionan sentimientos de angustia e interfieren con el normal funcionamiento de la vida personal, familiar y/o laboral. En ocasiones es difícil poder hacer la distinción entre un trastorno impulsivo de uno compulsivo. Si bien, tanto los comportamientos impulsivos como los compulsivos se pueden categorizar como entidades distintas, algunos pacientes muestran signos de ambos^{41,45}. Se cree que el componente impulsivo iniciaría un determinado comporta-

miento, mientras que el componente compulsivo estaría involucrado en su persistencia⁴⁴. También para un correcto diagnóstico de TCI es importante excluir la posibilidad de que el mismo se deba a un episodio maníaco, del cuál se diferencia principalmente por la ausencia de euforia patológica y excitación psicomotriz¹².

Los TCI en la EP tienen una prevalencia que varía entre el 6.1 y el 9% y que asciende a 13.7% en aquellos pacientes bajo tratamiento con agonistas dopaminérgicos (DA)^{71,90,94}. Como se mencionará más adelante, el uso de DA es uno de los factores de riesgo más fuertemente asociados al desarrollo de TCI en la EP como también en otras condiciones como el síndrome de piernas inquietas y las atrofas multisistémicas^{58,75,88}. Los TCI en la EP comprenden a los siguientes: juego patológico, trastorno de la conducta sexual, trastorno de compra compulsiva y compulsión por la comida. Los mismos pueden estar asociados a conductas repetitivas (punding) y al síndrome de disregulación dopaminérgica (DDS)⁷⁴ (Figura 1). Los TCI se encuentran clasificados en la

cuarta edición del manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-IV)¹ que además incluye a otros trastornos que hasta el momento no han sido reportados en pacientes con EP: trastorno explosivo intermitente, cleptomanía, piromanía y tricotilomanía.

ASPECTOS CLÍNICOS

Juego patológico

El juego patológico se define como un comportamiento disadaptativo, persistente y recurrente que provoca alteraciones en las relaciones personales, familiares y/o laborales y consiste en apostar ilimitadamente en juegos de azar¹. Su prevalencia en la EP varía, según diversos estudios, entre el 3 y el 6%, siendo considerablemente superior al 1.6% observado en la población general^{3,80,91}. Seedat y col. fueron los primeros en describir en el año 2000 el juego patológico en el caso de una mujer de 59 años de edad y con EP de 12 años

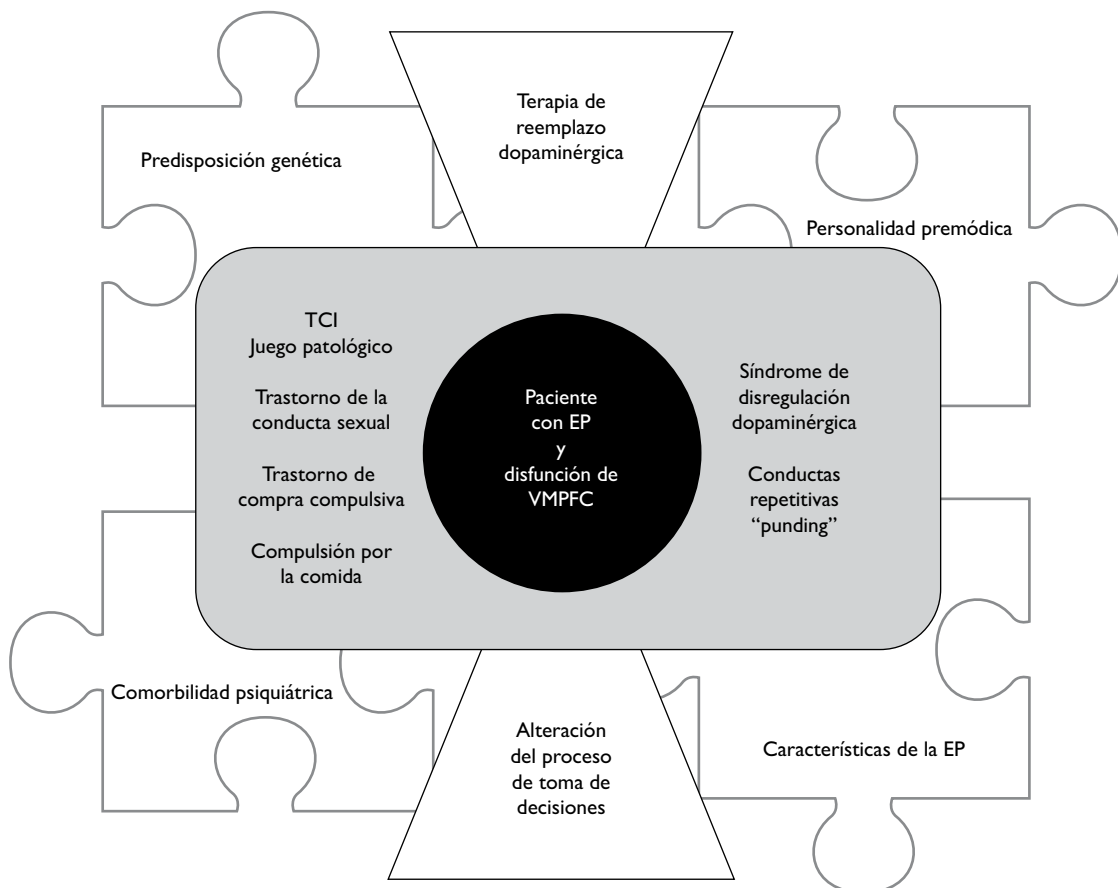


Figura 1. Determinantes del desarrollo de TCI en la EP.

de evolución, que pasaba hasta 12 horas por día jugando en el casino con las máquinas tragamonedas⁷⁸. Usaba para apostar el dinero de su pensión, vendía objetos personales, pedía prestado y hasta llegó a robarles dinero a sus familiares. Casos similares a este fueron descritos luego por Molina y col., quienes sugirieron una relación con la terapia de reemplazo dopaminérgica (DRT) al observar que el juego patológico se desarrollaba luego de iniciado el tratamiento para la EP y que los deseos de apostar en aquellos pacientes con fluctuaciones motoras aumentaban durante los períodos de “on”⁶⁰. Estudios posteriores demostraron una estrecha asociación con los DA, en especial con el pramipexol^{28,71,85}. Dodd y col. observaron que dicho DA estaba involucrado en el 68% de los casos de juego patológico atribuyendo esto a una estimulación desproporcionada de los receptores D₃ presentes en las regiones límbicas²⁷. Sin embargo, esto ha sido cuestionado al argumentarse que el pramipexol sería el más frecuentemente involucrado por ser el DA más prescripto⁵⁴. Por su parte, un estudio reciente que analizó todos los casos de juego patológico publicados hasta el año 2007 no encontró diferencias entre los distintos DA³⁴. Otros factores asociados al juego patológico en la EP son el sexo masculino, una edad temprana de comienzo de la EP y la presencia de depresión y/o alcoholismo^{28,43}. Los pacientes con EP que presentan juego patológico se diferencian además de aquellos sin este trastorno, en ciertos aspectos cognitivos y de la personalidad, como por ejemplo, la dificultad para la planificación y una mayor tendencia hacia una búsqueda constante de nuevas sensaciones (sensation seeking personality trait)⁹³. El proceso de toma de decisiones podría ser otro posible factor involucrado al haber estudios que demuestran su alteración en sujetos con juego patológico sin EP^{15,17}. Finalmente, el juego patológico en la EP puede ocurrir aisladamente o en combinación con otros TCI³⁴.

Trastorno de la conducta sexual

Este trastorno abarca desde un incremento no placentero del deseo sexual asociado a angustia hasta raros casos de parafilia⁸¹. La mayoría de los pacientes manifiestan una excesiva preocupación por aspectos sexuales y la aparición de impulsos sexuales que están fuera de su control, como por ejemplo la masturbación compulsiva y el uso desmedido de pornografía. Esto les ocasiona sen-

timientos de angustia, pérdida de tiempo e interferencia con el normal funcionamiento de pareja. Según dos estudios recientes, la prevalencia en EP varía entre el 2,4 al 2,6%, aunque es probable que sea mayor debido a la renuencia por parte de algunos pacientes a referir estas conductas al médico^{90,94}. Los factores que se encuentran asociados a este trastorno son similares a los observados en pacientes que presentan juego patológico: sexo masculino, edad temprana de inicio de la EP, uso reciente de DA, depresión y otros TCI^{48,89,90}.

Trastorno de compra compulsiva

El trastorno de compra compulsiva consiste en la presencia de impulsos repetitivos por realizar compras de manera excesiva que llevan a problemas personales, familiares y/o laborales¹⁰. Según McElroy, este trastorno se caracteriza por la presencia de preocupaciones excesivas, irresistibles e intrusivas por realizar compras, que en muchos casos son innecesarias e implican una importante pérdida de tiempo y de dinero, interfiriendo con el normal funcionamiento de la vida del paciente⁵⁷. Su prevalencia en la población general es del 5,8%, mientras que en la EP es considerablemente más baja, siendo entre el 0,4 y el 1,5%^{49,90,94}. En la EP suele acompañarse de depresión y de otros TCI⁹⁰. Se desconoce si comparte alguno de los factores asociados en la población general, como lo son el trastorno de ansiedad, el trastorno de conducta alimentaria y el uso indebido de sustancias^{11,19}.

Compulsión por la comida

Constituye un desorden alimentario que se caracteriza por excesos incontrolables en la ingesta de alimentos y que suele acompañarse de atracones “binge eating”. Nirenberg y col. lo describieron recientemente en la EP, por lo que su prevalencia aún se desconoce⁶¹. En dicho estudio se reportan los casos de 7 pacientes que, luego de haber iniciado tratamiento con pramipexol, comenzaron con deseos aumentados e irresistibles de comer de manera impulsiva, ocasionándoles en promedio un aumento de peso de 13 kg. De interés, previo al uso del pramipexol, 4 de los pacientes tenían sobrepeso y uno era obeso, por lo que el pramipexol pudo haber desencadenado una predisposición previa de estos pacientes por aumentar de peso. Como factores asociados se

encontraron una temprana edad de comienzo de la EP y la asociación con otros TCI. Es interesante notar que no se observó ninguna relación con síntomas depresivos que pudieran explicar estos impulsos irresistibles por la comida.

Finalmente, se ha observado un considerable aumento de peso tras la palidotomía unilateral o la estimulación palidal o subtalámica, atribuyéndose a una disminución del gasto energético y a una mayor alimentación como consecuencia de las mejorías de las manifestaciones motoras, especialmente de las disquinesias^{4,38,55,63}. Futuros estudios serán necesarios para determinar si la compulsión por la comida es otro factor involucrado en el aumento de peso tras el tratamiento quirúrgico.

CONDUCTAS RELACIONADAS CON LOS TCI

Conductas repetitivas

Las conductas repetitivas “punding” consisten en conductas complejas, como por ejemplo, una intensa fascinación por manipular, almacenar, ordenar, clasificar o armar y desarmar objetos comunes de una manera repetida, estereotipada y carente de sentido³¹. Fueron descritas inicialmente en el año 1972 en adictos al uso de anfetaminas y cocaína⁷⁷. Suelen tener relación con hobbies u ocupaciones pasadas y se asemejan a las compulsiones, aunque difieren de éstas por no ser intrusivas y por no generar una tensión interna que se alivia tras realizarlas. Los primeros casos reportados en la EP fueron en el año 1994³³. Un caso típico es el de una paciente con 10 años de evolución de la EP que arreglaba el jardín de su casa durante gran parte del día, examinaba por horas sus alhajas sin motivo alguno, ordenaba y apilaba las revistas en las salas de espera y manipulaba las latas de comida en el supermercado sin antes leer por completo el contenido de las etiquetas. No tenía síntomas psicóticos ni tampoco pensamientos obsesivos, trastornos afectivos o deterioro cognitivo. Sus conductas repetitivas disminuyeron significativamente al reducirse la dosis diaria de levodopa de 1350 a 1000 mg³¹. La prevalencia de estas conductas repetitivas en pacientes con EP que reciben dosis diarias de levodopa superiores a 800 mg. es del 34% (17 de 50 pacientes)²⁹ pero disminuye a 1,4% en muestras no seleccionadas⁵⁹. Es difícil

cil poder determinar la prevalencia real, debido a la existencia de un subdiagnóstico, que se debe a la improbabilidad que los pacientes refieran este tipo de conductas por no considerarlas anormales o displacenteras⁵⁹. Sin embargo es importante un reconocimiento temprano, dado que estas conductas repetitivas suelen interferir con los tiempos normales de alimentación, higiene, sueño y toma de medicaciones²⁹. Los factores asociados son: temprana edad de inicio de EP, dosis elevadas de levodopa, uso de DA (especialmente cabergolina), rescates con apomorfina, disquinesias, insomnio, mala calidad de vida, impulsividad, otros TCI y el DDS, que se detallará a continuación^{29,50,52,83}.

Síndrome de disregulación dopaminérgica (DDS)

Se trata de un trastorno presente en el 3,4% de los pacientes con EP que se caracteriza por el acto de modificar el esquema de toma de medicación establecido e incrementar, sin autorización médica, la dosis de medicación dopaminérgica aún a dosis mayores de las necesarias para aliviar los trastornos motores^{37,68}. Los pacientes con respuesta estable a la levodopa desarrollan disquinesias al poco tiempo de usar la medicación de manera compulsiva, mientras que aquellos con respuesta fluctuante presentan un aumento en la severidad de las mismas. La percepción en estos pacientes del estado de “on” se encuentra alterada y sólo se sienten “on” cuando experimentan marcadas, aunque bien toleradas, disquinesias. Por otro lado, en los períodos de “off” suelen presentar signos de abstinencia: estado afectivo negativo con disforia, irritabilidad, depresión y ansiedad. El consumo de dosis elevadas de DRT (mayores a 2000 mg.) produce frecuentemente en estos pacientes un trastorno hipomaniaco que potencialmente puede progresar a una psicosis maníaca y hasta ocasionarles alteraciones en las relaciones sociales^{37,51}. La presencia de conductas repetitivas y de otros TCI es muy frecuente y es un componente característico de este síndrome. Evans y col. observaron en una serie de 15 casos que la presencia de conductas repetitivas y de otros TCI era del 88% y del 64% de los casos, respectivamente³⁰. Otros factores asociados son: sexo masculino, edad temprana de inicio de EP, el uso de rescates con apomorfina, personalidad impulsiva y antecedentes personales o familiares de alcoholismo y depresión^{30,34,37}.

FISIOPATOLOGÍA

El creciente conocimiento de la fisiopatología de los TCI en la EP se debe en gran parte al estudio de los mecanismos implicados en el desarrollo del juego patológico. Sin embargo, se cree que los mecanismos subyacentes serían extrapolables al resto de los distintos TCI⁷⁴.

Se considera que la causa principal de las alteraciones cognitivas y de los trastornos del comportamiento en la EP es la disrupción de los circuitos fronto-estriados como consecuencia de la degeneración de las proyecciones dopaminérgicas nigroestriales y mesocorticolímbicas⁹⁶. Esta degeneración afecta inicialmente a regiones dorsales del circuito fronto-estriado, comprendiendo principalmente a la sustancia nigra pars compacta, el núcleo estriado, las cortezas motoras y la corteza prefrontal dorsolateral (DLPFC). En cambio, las regiones ventrales de dicho circuito, como el área tegmental ventral, el estriado ventral y la corteza prefrontal ventromedial (VMPFC), se mantienen relativamente preservadas durante gran parte de los estadios de la enfermedad⁴⁷. Esto tiene implicancias para el entendimiento de los diferentes efectos que la DRT genera sobre algunas conductas. Se observó que la dopamina restaura las funciones que dependen del circuito dorsal, al mismo tiempo que deteriora, por medio de un “efecto de sobreestimulación” a aquellas que son dependientes del circuito ventral^{24,64}. De hecho, se ha demostrado con tomografía por emisión de positrones (PET) que la DRT reduce el metabolismo en ciertas regiones del circuito ventral⁸. Este circuito está involucrado en el mecanismo de la recompensa y presenta una elevada densidad de receptores dopaminérgicos tipo D3 (pertenecientes a la familia de receptores inhibitorios D2), que al ser activados por la medicación dopaminérgica producen una hipoactivación del circuito ventral^{8,13,84}. Teniendo en cuenta que el DA pramipexol tiene una elevada afinidad por estos receptores⁶⁹ y que está involucrado en muchos casos de TCI^{28,43,85}, algunos autores sugirieron que el desarrollo de estos trastornos sería compatible con una excesiva estimulación de los receptores D3 que se encuentran presentes en las áreas relativamente poco afectadas por el proceso neurodegenerativo de la EP (circuito ventral)²⁷. Esta explicación además aplicaría para otros DA, como cabergolina, pergolida y ropinirol que también presentan una elevada afinidad por dichos receptores y que a su vez están involucrados en el desarrollo de TCI en la EP^{36,67}.

Resumiendo hasta aquí, la DRT disminuiría la actividad cerebral en ciertas áreas involucradas en el mecanismo de la recompensa, lo que predispondría al desarrollo de TCI. Pero surge la siguiente pregunta: ¿por qué el 91% de los pacientes con EP que reciben DRT no desarrollan ningún TCI? Evidentemente debiera haber otros factores involucrados, como por ejemplo, alguno de los que se detallarán a continuación.

Diferencias genéticas podrían explicar el aumento del riesgo en un subgrupo de pacientes con EP a desarrollar TCI. Si bien hasta el momento no existen estudios genéticos en pacientes con EP que presentan juego patológico, algunos estudios en jugadores patológicos sin EP demuestran una alteración de la neurotransmisión dopaminérgica. Se observó que una variante alélica del receptor dopaminérgico D2 (polimorfismo en el locus Taq1) suele estar presente en sujetos con juego patológico y que correlaciona con la severidad del juego patológico²³. Esta misma variante alélica también se encuentra presente en sujetos con patología adictiva y/o impulsiva, sugiriendo su participación en la afectación del mecanismo de la recompensa^{14,21,72}. A su vez, aquellos portadores de esta variante presentan un menor metabolismo cerebral en algunas regiones cerebrales (estriado dorsal y ventral, sustancia nigra y VMPFC entre otras) que probablemente se deba a una menor expresión de los receptores D2 en dichas regiones^{62,70,87}. En un estudio reciente de Cohen y col. se observó que los controles sanos que portaban la mencionada variante alélica presentaron una respuesta incrementada a la recompensa tras la administración de cabergolina y un mal desempeño en una prueba de aprendizaje revertido²⁰. Otras variantes genéticas, como la de los receptores D3 y D4 y la de algunos genes involucrados en la neurotransmisión serotoninérgica y noradrenérgica también se encontrarían presentes en sujetos con juego patológico²².

Ciertos aspectos de la personalidad, como por ejemplo, dificultades para la planificación, déficit en control inhibitorio y una elevada tendencia hacia una búsqueda constante de nuevas sensaciones, podrían jugar un rol importante en el desarrollo de TCI en la EP^{40,93}. También la presencia de síntomas depresivos o de ansiedad podrían ser factores predisponentes⁷², mientras que el uso de alcohol u otras sustancias adictivas podría ser o bien una comorbilidad o un factor predisponente.

Por último, la neurotransmisión dopaminérgica no sería la única afectada en los TCI. El compromiso del sistema serotoninérgico sería una de las principales causas del trastorno de compra compulsiva y es en lo que se sustenta su tratamiento con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)¹⁰.

Rol del proceso de toma de decisiones

Una alteración en el proceso de toma de decisiones podría ser otro posible factor involucrado en el desarrollo de TCI; en especial de juego patológico^{15,17}. Se entiende por toma de decisiones al proceso de elegir una alternativa óptima en términos de recompensas o castigos y de diversos plazos de tiempo. Puede tomarse bajo situaciones de ambigüedad (las probabilidades de que un determinado resultado ocurra son desconocidas o incalculables) o de riesgo (las probabilidades son conocidas o calculables)⁶⁶. Se ha observado que sujetos con lesiones en la corteza VMPFC presentan alteraciones en el proceso de toma de decisiones⁷. Las mismas consisten principalmente en una insensibilidad a las consecuencias futuras a largo plazo; a lo que Bechara denominó “miopía para el futuro”⁶. Estos sujetos presentan dificultades en la planificación de actividades cotidianas y la adaptación a cambios, lo que les ocasiona serios problemas en las relaciones interpersonales, el trabajo y las finanzas. Para evaluar el proceso de toma de decisiones se cuenta con una serie de pruebas, entre las que se encuentran, entre otros, el Iowa Gambling Task (IGT), el Game of Dice Task (GDT) y el Investment Task (IT)^{5,15,82}. El IGT permite estudiar la toma de decisiones bajo una situación de ambigüedad, mientras que el GDT y el IT lo hacen bajo una situación de riesgo. Las pruebas que evalúan el proceso de toma de decisiones pueden, en cierto modo, reflejar las situaciones que se les presentan a los jugadores patológicos cuando juegan o realizan apuestas. Por ejemplo, pueden caracterizar diferentes conductas, tales como las preferencias por opciones con recompensas de elevada magnitud o frecuencia, aún cuando conlleven un mayor riesgo de pérdida^{7,15,17,53}. Para un óptimo desempeño en el proceso de toma de decisiones, Damasio ha propuesto la necesidad de tener intacta la capacidad de usar marcadores somáticos (cambios corporales que reflejan un estado emocional) para la anticipación de las posibles consecuencias de una elección determinada²⁵.

Estos marcadores somáticos, que pueden ser evaluados por medio de la conductancia galvánica de la piel o la variabilidad de la frecuencia cardíaca, se encuentran comprometidos en pacientes con lesiones de la corteza VMPFC y en sujetos con juego patológico sin EP^{6,39}.

Estudios previos han demostrado alteraciones en el proceso de toma de decisiones en pacientes con EP^{16,65}. Recientemente, nuestro grupo comparó distintas funciones cognitivas entre pacientes EP con y sin presencia de juego patológico. Se observó que los pacientes con juego patológico presentaban alteraciones en la conducta social y un compromiso en la toma de decisiones, de acuerdo a la prueba IGT, que simula una situación de ambigüedad y es sensible a disfunción de la VMPFC (en prensa). Por otro lado, un reciente estudio con resonancia magnética funcional encontró una reducción de la actividad del estriado ventral y de la VMPFC en jugadores patológicos sin EP^{73,76}. Por su parte, Thiel y col. usando PET en pacientes con EP mientras realizaban la prueba de toma de decisiones IGT, demostraron una reducida activación de algunas de las áreas del circuito ventral que están implicadas en el mecanismo de la recompensa⁸⁶. En línea con estas observaciones, hipotetizamos que la DRT produciría en los pacientes con EP que presentan juego patológico una considerable reducción del metabolismo de la corteza VMPFC y de otras áreas del circuito ventral implicadas en el mecanismo de la recompensa y en el proceso de toma de decisiones, lo que les aumentaría el riesgo de desarrollar juego patológico u otros TCI. Futuros estudios por imágenes funcionales podrían confirmar o refutar esta hipótesis. También sería de interés evaluar la presencia o ausencia en estos pacientes de marcadores somáticos; así como también determinar si son o no portadores de la previamente mencionada variante alélica de los receptores dopaminérgicos. Además, en estos pacientes podrían existir diferencias en el proceso de toma de decisiones según los estados de “on” y “off”. Frank y col. postularon con un modelo computacional que los pacientes con EP cuando se encuentran en “off” (bajos niveles de dopamina) tienen facilitado el aprendizaje aversivo ante opciones que potencialmente conllevan un resultado negativo o un castigo. En cambio, al estar en “on” (altos niveles de dopamina) son más susceptibles a aquellas opciones que están asociadas a un resultado positivo o una recompensa, al mismo tiempo que tienen reducida la capacidad

de aprender de los errores o resultados adversos. Esta insensibilidad al castigo durante el estado "on" explicaría la mayor frecuencia de decisiones riesgosas que estos pacientes toman en las pruebas de toma de decisiones y en última instancia, en la vida real³².

TRATAMIENTO

Aquellos pacientes que comenzarán a tratarse por primera vez con DA deberían ser advertidos de la posibilidad de desarrollar algún TCI. En especial, si son pacientes de sexo masculino con inicio temprano de la EP y con antecedentes personales o familiares de consumo de alcohol o de enfermedad psiquiátrica⁹². En este tipo de pacientes sería útil, a los pocos meses de iniciado la DRT, evaluarlos con una entrevista semi-estructurada denominada Minnesota Impulsive Disorders Interview^{18,56}.

Para aquellos pacientes que desarrollaron un TCI existen distintas opciones terapéuticas³⁵. Sin embargo, no hay hasta el momento estudios controlados que permitan determinar el tratamiento óptimo para estos pacientes. En un reciente estudio prospectivo no controlado se observó una remisión parcial o total de las manifestaciones en los 12 pacientes a los que se les discontinuó o se les disminuyó considerablemente la dosis del DA que estaban recibiendo⁵⁶. Este tipo de tratamiento, que parecería ser el más apropiado y por consiguiente debería ser la primera opción a considerar, debe ir acompañado la mayoría de las veces de un aumento en la dosis de levodopa, a fin de evitar un empeoramiento de las manifestaciones motoras de la EP^{27,34,43,90,93}. Otra opción sería la sustitución de un DA por otro. Driver-Dunckley y col. obtuvieron resultados satisfactorios al reemplazar el pramipexol por el ropinirol, lo cuál es sorprendente y a la vez difícil de poder explicar, teniendo en cuenta las similares afinidades por los receptores dopaminérgicos que ambas drogas comparten^{28,36,67}.

El uso de antipsicóticos atípicos como quetiapina y clozapina es otra opción a considerar, aunque hasta el momento no existen estudios concluyentes respecto a su eficacia³⁴.

En los casos en los cuales no es posible discontinuar el DA debido a que el inevitable incre-

mento en la dosis de levodopa agravaría algunas manifestaciones motoras (disquinesias), el tratamiento quirúrgico consistente en la estimulación del núcleo subtalámico podría ser una alternativa válida². La ventaja de este tratamiento radica en la posibilidad de lograr una remisión del TCI al poder discontinuar el uso de un determinado DA y disminuir la dosis diaria de levodopa, al mismo tiempo que se mejoran las manifestaciones motoras. Este tratamiento quirúrgico podría también ser de utilidad en los pacientes con DDS que se resisten o no logran poder disminuir la dosis de DRT^{2,51,95}. Igualmente, hay que tener presente que en algunos casos se ha observado un empeoramiento transitorio de las manifestaciones del TCI en el postoperatorio inmediato².

En los casos de trastorno de conducta sexual y de trastorno de compulsión por la comida, además de los tratamientos anteriormente mencionados, se pueden usar determinados ISRS^{10,90}. También en el juego patológico se puede intentar con tratamientos más específicos como por ejemplo topiramato^{9,26} y nalmefeno⁴², aunque futuros estudios serán necesarios para determinar su verdadera eficacia en la EP. Asimismo, para los pacientes que presentan juego patológico es aconsejable que acudan a los grupos de autoayuda como Jugadores Anónimos, así como también sugerirle a los familiares que le limiten al paciente el acceso al dinero⁷⁴. La participación activa de los familiares también es importante en el DDS para racionalizar la medicación y para cumplir estrictamente con los esquemas terapéuticos establecidos por el médico.

La evaluación por parte de un psiquiatra sería recomendable cuando al TCI se le asocia depresión, ansiedad, psicosis u otra comorbilidad psiquiátrica. El uso de ISRS o de antipsicóticos atípicos demostró ser efectivo en muchos casos^{50,79,90}.

Finalmente, para el tratamiento de las conductas repetitivas se obtuvo beneficio con amantadina y con clozapina pero no con ISRS, ni tampoco reduciendo la dosis de medicación dopaminérgica^{46,50}.

CONCLUSIONES

Los TCI en la EP son frecuentes e interfirieron con el normal funcionamiento de la vida personal, familiar y/o laboral. Los principales factores asociados son la DRT, el sexo masculino, una tem-

prana edad de comienzo de la EP y la presencia de comorbilidad psiquiátrica. Teniendo en cuenta que únicamente una minoría de pacientes con EP desarrollan TCI, se piensa que determinados factores genéticos, cognitivos o de la personalidad podrían predisponer a estos pacientes a una

disfunción del circuito frontoestriatal ventral inducida por la DRT. Futuros estudios genéticos y de imágenes funcionales serán necesarios para poder comprender mejor los mecanismos fisiopatológicos implicados y para determinar el óptimo tratamiento de estos trastornos ●

REFERENCIAS.

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed. Washington DC: American Psychiatric Association.2000;
2. Ardouin C, Voon V, Worbe Y, et al. Pathological gambling in Parkinson's disease improves on chronic subthalamic nucleus stimulation. *Mov Disord* 2006;21:1941-1946.
3. Avanzi M, Baratti M, Cabrini S, Uber E, Brighetti G, Bonfa F. Prevalence of pathological gambling in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006;21:2068-2072.
4. Barichella M, Marczevska AM, Mariani C, Landi A, Vairo A, Pezzoli G. Body weight gain rate in patients with Parkinson's disease and deep brain stimulation. *Mov Disord* 2003;18:1337-1340.
5. Bechara A, Damasio AR, Damasio H, Anderson SW. Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition* 1994;50:7-15.
6. Bechara A, Damasio H, Tranel D, Damasio AR. Deciding advantageously before knowing the advantageous strategy. *Science* 1997;275:1293-1295.
7. Bechara A, Tranel D, Damasio H. Characterization of the decision-making deficit of patients with ventromedial prefrontal cortex lesions. *Brain* 2000;123:2189-2202.
8. Berding G, Odin P, Brooks DJ, et al. Resting regional cerebral glucose metabolism in advanced Parkinson's disease studied in the off and on conditions with [(18)F]FDG-PET. *Mov Disord* 2001;16:1014-1022.
9. Bermejo PE. Topiramate in managing impulse control disorders in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2008;[Epub ahead of print];
10. Black DW. A review of compulsive buying disorder. *World Psychiatry* 2007;6:14-18.
11. Black DW, Repertinger S, Gaffney GR, Gabel J. Family history and psychiatric comorbidity in persons with compulsive buying: preliminary findings. *Am J Psychiatry* 1998;155:960-963.
12. Black KJ, Friedman JH. Repetitive and impulsive behaviors in treated Parkinson disease. *Neurology* 2006;67:1118-1119.
13. Black KJ, Hershey T, Koller JM, et al. A possible substrate for dopamine-related changes in mood and behavior: prefrontal and limbic effects of a D3-preferring dopamine agonist. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:17113-17118.
14. Blum K, Sheridan PJ, Wood RC, et al. The D2 dopamine receptor gene as a determinant of reward deficiency syndrome. *J R Soc Med* 1996;89:396-400.
15. Brand M, Kalbe E, Labudda K, Fujiwara E, Kessler J, Markowitsch HJ. Decision-making impairments in patients with pathological gambling. *Psychiatry Res* 2005;133:91-99.
16. Brand M, Labudda K, Kalbe E, et al. Decision-making impairments in patients with Parkinson's disease. *Behav Neurol* 2004;15:77-85.
17. Cavadini P, Riboldi G, Keller R, D'Annunzi A, Bellodi L. Frontal lobe dysfunction in pathological gambling patients. *Biol Psychiatry* 2002;51:334-341.
18. Christenson GA, Faber RJ, de Zwaan M, et al. Compulsive buying: descriptive characteristics and psychiatric comorbidity. *J Clin Psychiatry* 1994;55:5-11.
19. Christenson GA, Faber RJ, de Zwaan M, et al. Compulsive buying: descriptive characteristics and psychiatric comorbidity. *J Clin Psychiatry* 1994;55:5-11.
20. Cohen MX, Krohn-Grimberghe A, Elger CE, Weber B. Dopamine gene predicts the brain's response to dopaminergic drug. *Eur J Neurosci* 2007;26:3652-3660.
21. Comings DE, Blum K. Reward deficiency syndrome: genetic aspects of behavioral disorders. *Prog Brain Res* 2000;126:325-341.

22. Comings DE, Gade-Andavolu R, Gonzalez N, et al. The additive effect of neurotransmitter genes in pathological gambling. *Clin Genet* 2001;60:107-116.
23. Comings DE, Rosenthal RJ, Lesieur HR, et al. A study of the dopamine D2 receptor gene in pathological gambling. *Pharmacogenetics* 1996;6:223-234.
24. Cools R, Barker RA, Sahakian BJ, Robbins TW. Enhanced or impaired cognitive function in Parkinson's disease as a function of dopaminergic medication and task demands. *Cereb Cortex* 2001;11:1136-1143.
25. Damasio AR, Tranel D, Damasio H. Somatic markers and the guidance of behavior. *1991*;217-228.
26. Dannon PN, Lowengrub K, Gonopolski Y, Musin E, Kotler M. Topiramate versus fluvoxamine in the treatment of pathological gambling: a randomized, blind-rater comparison study. *Clin Neuropharmacol* 2005;28:6-10.
27. Dodd ML, Klos KJ, Bower JH, Geda YE, Josephs KA, Ahlskog JE. Pathological gambling caused by drugs used to treat Parkinson disease. *Arch Neurol* 2005;62:1377-1381.
28. Driver-Dunckley E, Samanta J, Stacy M. Pathological gambling associated with dopamine agonist therapy in Parkinson's disease. *Neurology* 2003;61:422-423.
29. Evans AH, Katzenschlager R, Paviour D, O'Sullivan JD, Appel S, Lawrence AD, Lees AJ. Punding in Parkinson's disease: its relation to the dopamine dysregulation syndrome. *Mov Disord* 2004;19:397-405.
30. Evans AH, Lawrence AD, Potts J, Appel S, Lees AJ. Factors influencing susceptibility to compulsive dopaminergic drug use in Parkinson disease. *Neurology* 2005;65:1570-1574.
31. Fernandez HH, Friedman JH. Punding on L-dopa. *Mov Disord* 1999;14:836-838.
32. Frank MJ, Seeberger LC, O'Reilly RC. By carrot or by stick: cognitive reinforcement learning in parkinsonism. *Science* 2004;306:1940-1943.
33. Friedman JH. Punding on levodopa. *Biol Psychiatry* 1994;36:350-351.
34. Gallagher DA, O'Sullivan SS, Evans AH, Lees AJ, Schrag A. Pathological gambling in Parkinson's disease: risk factors and differences from dopamine dysregulation. An analysis of published case series. *Mov Disord* 2007;22:1757-1763.
35. Galpern WR, Stacy M. Management of impulse control disorders in Parkinson's disease. *Curr Treat Options Neurol* 2007;9:189-197.
36. Gerlach M, Double K, Arzberger T, Leblhuber F, Tatschner T, Riederer P. Dopamine receptor agonists in current clinical use: comparative dopamine receptor binding profiles defined in the human striatum. *J Neural Transm* 2003;110:1119-1127.
37. Giovannoni G, O'Sullivan JD, Turner K, Manson AJ, Lees AJ. Hedonistic homeostatic dysregulation in patients with Parkinson's disease on dopamine replacement therapies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68:428-
38. Gironell A, Pascual-Sedano B, Otermin P, Kulisevsky J. Weight gain after functional surgery for Parkinsons disease. *Neurologia* 2002;17:310-316. Spanish.
39. Goudriaan AE, Oosterlaan J, de Beurs E, Van den Brink W. Psychophysiological determinants and concomitants of deficient decision making in pathological gamblers. *Drug Alcohol Depend* 2006;84:231-239.
40. Goudriaan AE, Oosterlaan J, de Beurs E, Van den Brink W. Pathological gambling: a comprehensive review of biobehavioral findings. *Neurosci Biobehav Rev* 2004;28:123-141.
41. Grant JE, Potenza MN. Compulsive aspects of impulse-control disorders. *Psychiatr Clin North Am* 2006;29:539-551.
42. Grant JE, Potenza MN, Hollander E, et al. Multicenter investigation of the opioid antagonist nalmefene in the treatment of pathological gambling. *Am J Psychiatry* 2006;163:303-312.
43. Grosset KA, Macphee G, Pal G, et al. Problematic gambling on dopamine agonists: Not such a rarity. *Mov Disord* 2006;21:2206-2208.
44. Hollander E, Allen A. Is compulsive buying a real disorder, and is it really compulsive? *Am J Psychiatry* 2006;163:1670-1672.
45. Isaias IU, Siri C, Cilia R, De Gaspari D, Pezzoli G, Antonini A. The relationship between impulsivity and impulse control disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008;23:411-415.
46. Kashiwara K, Imamura T. Amantadine may reverse punding in Parkinson's disease--observation in a patient. *Mov Disord* 2008;23:129-130.
47. Kish SJ, Shannak K, Hornykiewicz O. Uneven pattern of dopamine loss in the striatum of patients with idiopathic Parkinson's disease. Pathophysiologic and clinical implications. *N Engl J Med* 1988;318:876-880.
48. Klos KJ, Bower JH, Josephs KA, Matsumoto JY, Ahlskog JE. Pathological hypersexuality predominantly linked to adjuvant dopamine agonist therapy

- in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Parkinsonism Relat Disord* 2005;11:381-386.
49. Koran LM, Faber RJ, Aboujaoude E, Large MD, Serpe RT. Estimated prevalence of compulsive buying behavior in the United States. *Am J Psychiatry* 2006;163:1806-1812.
 50. Kurlan R. Disabling repetitive behaviors in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2004;19:433-437.
 51. Lawrence AD, Evans AH, Lees AJ. Compulsive use of dopamine replacement therapy in Parkinson's disease: reward systems gone awry? *Lancet Neurol* 2003;2:595-604.
 52. Lawrence AJ, Blackwell AD, Barker RA, Spagnolo F, Clark L, Aitken MR, Sahakian BJ. Predictors of punding in Parkinson's disease: results from a questionnaire survey. *Mov Disord* 2007;22:2339-2345.
 53. Lin CH, Chiu YC, Lee PL, Hsieh JC. Is deck B a disadvantageous deck in the Iowa Gambling Task? *Behav Brain Funct* 2007;3:16-
 54. Lu C, Bharmal A, Suchowersky O. Gambling and Parkinson disease. *Arch Neurol* 2006;63:298-
 55. Macia F, Perlemoine C, Coman I, et al. Parkinson's disease patients with bilateral subthalamic deep brain stimulation gain weight. *Mov Disord* 2004;19:206-212.
 56. Mamikonyan E, Siderowf AD, Duda JE, et al. Long-term follow-up of impulse control disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008;23:75-80.
 57. McElroy SL, Keck PE Jr, Pope HG Jr, Smith JM, Strakowski SM. Compulsive buying: a report of 20 cases. *J Clin Psychiatry* 1994;55:242-248.
 58. McKeon A, Josephs KA, Klos KJ, et al. Unusual compulsive behaviors primarily related to dopamine agonist therapy in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Parkinsonism Relat Disord* 2007;13:516-519.
 59. Miyasaki JM, Al Hassan K, Lang AE, Voon V. Punding prevalence in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007;22:1179-1181.
 60. Molina JA, Sainz-Artiga MJ, Fraile A, et al. Pathologic gambling in Parkinson's disease: a behavioral manifestation of pharmacologic treatment? *Mov Disord* 2000;15:872-
 61. Nirenberg MJ, Waters C. Compulsive eating and weight gain related to dopamine agonist use. *Mov Disord* 2006;21:524-529.
 62. Noble EP, Gottschalk LA, Fallon JH, Ritchie TL, Wu JC. D2 dopamine receptor polymorphism and brain regional glucose metabolism. *Am J Med Genet* 1997;74:162-166.
 63. Novakova L, Ruzicka E, Jech R, Serranova T, Dusek P, Urgosik D. Increase in body weight is a non-motor side effect of deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Neuro Endocrinol Lett* 2007;28:21-25.
 64. Owen AM. Cognitive dysfunction in Parkinson's disease: the role of frontostriatal circuitry. *Neuroscientist* 2004;10:525-537.
 65. Pagonabarraga J, Garcia-Sanchez C, Llebaria G, Pascual-Sedano B, Gironell A, Kulisevsky J. Controlled study of decision-making and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007;22:1430-1435.
 66. Paulus MP. Neurobiology of decision-making: quo vadis? *Brain Res Cogn Brain Res* 2005;23:2-10.
 67. Perachon S, Schwartz JC, Sokoloff P. Functional potencies of new antiparkinsonian drugs at recombinant human dopamine D1, D2 and D3 receptors. *Eur J Pharmacol* 1999;366:293-300.
 68. Pezzella FR, Colosimo C, Vanacore N, et al. Prevalence and clinical features of hedonistic homeostatic dysregulation in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2005;20:77-81.
 69. Piercey MF. Pharmacology of pramipexole, a dopamine D3-preferring agonist useful in treating Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 1998;21:141-151.
 70. Pohjalainen T, Rinne JO, Nägren K, et al. The A1 allele of the human D2 dopamine receptor gene predicts low D2 receptor availability in healthy volunteers. *Mol Psychiatry* 1998;3:256-260.
 71. Pontone G, Williams JR, Bassett SS, Marsh L. Clinical features associated with impulse control disorders in Parkinson disease. *Neurology* 2006;67:1258-1261.
 72. Potenza MN, Poter. The neurobiology of pathological gambling. *Semin Clin Neuropsychiatry* 2001;6:217-226.
 73. Potenza MN, Steinberg MA, Skudlarski P, et al. Gambling urges in pathological gambling: a functional magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:828-836.
 74. Potenza MN, Voon V, Weintraub D. Drug Insight: impulse control disorders and dopamine therapies in Parkinson's disease. *Nat Clin Pract Neurol* 2007;3:664-672.
 75. Quickfall J, Suchowersky O. Pathological gambling associated with dopamine agonist use in restless legs syndrome. *Parkinsonism Relat Disord* 2007;13:535-536.

76. Reuter J, Raedler T, Rose M, Hand I, Gläscher J, Büchel C. Pathological gambling is linked to reduced activation of the mesolimbic reward system. *Nat Neurosci* 2005;8:147-148.
77. Rylander G. Psychoses and the punding and choreiform syndromes in addiction to central stimulant drugs. *Psychiatr Neurol Neurochir* 1972;75:203-212.
78. Seedat S, Kesler S, Niehaus DJ, Stein DJ. Pathological gambling behaviour: emergence secondary to treatment of Parkinson's disease with dopaminergic agents. *Depress Anxiety* 2000;11:185-186.
79. Sevincok L, Akoglu A, Akyol A. Quetiapine in a case with Parkinson disease and pathological gambling. *J Clin Psychopharmacol* 2007;27:107-108.
80. 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;89:1369-1376.
81. Shapiro MA, Chang YL, Munson SK, Okun MS, Fernandez HH. Hypersexuality and paraphilia induced by selegiline in Parkinson's disease: report of 2 cases. *Parkinsonism Relat Disord* 2006;12:392-395.
82. Shiv B, Loewenstein G, Bechara A, Damasio H, Damasio AR. Investment behavior and the negative side of emotion. *Psychol Sci* 2005;16:435-439.
83. Silveira-Moriyama L, Evans AH, Katzenschlager R, Lees AJ. Punding and dyskinesias. *Mov Disord* 2006;21:2214-2217.
84. Sokoloff P, Giros B, Martres MP, Bouthenet ML, Schwartz JC. Molecular cloning and characterization of a novel dopamine receptor (D3) as a target for neuroleptics. *Nature* 1990;347:146-151.
85. Szarfman A, Doraiswamy PM, Tonning JM, Levine JG. Association between pathologic gambling and parkinsonian therapy as detected in the Food and Drug Administration Adverse Event database. *Arch Neurol* 2006;63:299-300.
86. Thiel A, Hilker R, Kessler J, Habedank B, Herholz K, Heiss WD. Activation of basal ganglia loops in idiopathic Parkinson's disease: a PET study. *J Neural Transm* 2003;110:1289-1301.
87. Thompson J, Thomas N, Singleton A, et al. D2 dopamine receptor gene (DRD2) Taq1 A polymorphism: reduced dopamine D2 receptor binding in the human striatum associated with the A1 allele. *Pharmacogenetics* 1997;7:479-484.
88. Tippmann-Peikert M, Park JG, Boeve BF, Shepard JW, Silber MH. Pathologic gambling in patients with restless legs syndrome treated with dopaminergic agonists. *Neurology* 2007;68:301-303.
89. Uitti RJ, Tanner CM, Rajput AH, Goetz CG, Klawans HL, Thiessen B. Hypersexuality with antiparkinsonian therapy. *Clin Neuropharmacol* 1989;12:375-383.
90. Voon V, Hassan K, Zurowski M, et al. Prevalence of repetitive and reward-seeking behaviors in Parkinson disease. *Neurology* 2006;67:1254-1257.
91. Voon V, Hassan K, Zurowski M, et al. Prospective prevalence of pathologic gambling and medication association in Parkinson disease. *Neurology* 2006;66:1750-1752.
92. Voon V, Potenza MN, Thomsen T. Medication-related impulse control and repetitive behaviors in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol* 2007;20:484-492.
93. Voon V, Thomsen T, Miyasaki JM, et al. Factors associated with dopaminergic drug-related pathological gambling in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2007;64:212-216.
94. Weintraub D, Siderowf AD, Potenza MN, et al. Association of dopamine agonist use with impulse control disorders in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2006;63:969-973.
95. Witjas T, Baunez C, Henry JM, et al. Addiction in Parkinson's disease: impact of subthalamic nucleus deep brain stimulation. *Mov Disord* 2005;20:1052-1055.
96. Zgaljardic DJ, Borod JC, Foldi NS, Mattis P. A review of the cognitive and behavioral sequelae of Parkinson's disease: relationship to frontostriatal circuitry. *Cogn Behav Neurol* 2003;16:193-210.