

Parte I:

Desregulación Dopaminérgica en Enfermedad de Parkinson utilizando terapia de reemplazo Dopaminérgica

Suárez I.¹, Arcila M.², Cruz C.³

Resumen

La Enfermedad de Parkinson (EP) es el segundo trastorno degenerativo más frecuente después de la enfermedad de Alzheimer. Se caracteriza por manifestaciones motoras y no motoras. Para su tratamiento, se utiliza la terapia de reemplazo dopaminérgica (TRD), dentro de lo que se encuentra la Levodopa y los agonistas dopaminérgicos (análogos sintéticos de dopamina). La TRD es el pilar fundamental para el tratamiento de los síntomas motores, sin embargo puede producir una gran variedad de alteraciones conductuales, que muchas veces pueden llegar a ser más invalidantes que los síntomas motores característicos. Dentro de los trastornos conductuales están: 1) Los trastornos del control de impulsos (TCI) que incluyen: 1.a) Juego patológico, 1.b) Hipersexualidad, 1.c) Compra compulsiva, 1.d) Trastornos alimentarios con ingesta compulsiva. 2) Punding (conductas repetitivas), 3) El síndrome de desregulación dopaminérgica (SDD) y 4) otros trastornos neuropsiquiátricos que no serán abordados en esta revisión. Estos trastornos conductuales son poco conocidos por los psiquiatras y se cree que son de gran relevancia para la práctica clínica.

Palabras claves: Terapia de reemplazo dopaminérgica, Trastorno del control de impulsos, Punding, Síndrome de desregulación dopaminérgica.

Dopaminergic Dysregulation in Parkinson's disease using Dopamine replacement therapy

Abstract

Parkinson's disease (PD) is the second most common neurodegenerative disorder after Alzheimer's disease. It is characterized by motor and non-motor manifestations. For treatment, dopamine replacement therapy (DRT) is used, in which levodopa and dopamine agonists (dopamine synthetic analogues) are essential for the treatment of symptoms. However, it may produce a

variety of behavioral alterations, which can often become more disabling than the characteristic motor symptoms. Those behavioral disorders are: 1) Impulse control disorder (ICD) which includes: 1.a) Pathological gambling 1.b) Hypersexuality 1.c) Compulsive shopping 1.d) Eating disorders with binge eating. 2) Punding (repetitive behaviors) 3) Dopamine dysregulation syndrome (DDS), and 4) other neuropsychiatric disorders that will not be addressed in this review. These behavioral disorders are poorly understood by psychiatrists and are believed to be highly relevant to clinical practice.

Key words: Dopamine replacement therapy, Impulse control disorder, Punding, Dopamine dysregulation syndrome.

Introducción

La enfermedad de Parkinson (EP) es el trastorno neurodegenerativo más frecuente después de la enfermedad de Alzheimer; la edad es el factor de riesgo más importante, su prevalencia es cercana a un 20% en pacientes de 90 años (1). Por lo general, afecta a personas mayores de 60 años, no obstante puede manifestarse en individuos jóvenes (2). Su frecuencia aumenta proporcionalmente a la esperanza de vida.

Se estima que mundialmente 1% de la población mayor de 60 años tiene EP (21,22). Existen pocos estudios de prevalencia de la EP en población latinoamericana. En un estudio en la población de Antioquia, Colombia, se reporta una prevalencia EP de 30,7 por 100,000 habitantes y en personas mayores de 50 años la prevalencia es de 176,4 por 100,000. En otro estudio, puerta a puerta, realizado en la población chilena, se reporta una prevalencia de 190 por 100,000 habitantes (1).

Es causada por una denervación dopaminérgica estriatal dada por una degeneración nigrica (10). Por lo tanto hay una progresiva disfunción de dopamina en los ganglios basales. En una muestra patológica, las neuronas dopaminérgicas en la pars

1. Psiquiatría adultos, Universidad Andrés Bello

2. Médico Psiquiatra, Epidemiólogo, Magíster en Bioestadística. Jefe de la Unidad de Drogas del Docente del Postgrado de Psiquiatría Adultos Universidad Andrés Bello

3. Médico Psiquiatría, Magíster en Salud Pública. Médico Psiquiatra. Doctor en Ciencias Sociales. Profesor Asistente Universidad Andrés Bello. Profesor Asociado Universidad Adolfo Ibáñez.

compacta de la sustancia nigra están drásticamente reducidas; en las neuronas residuales se acumulan cuerpos de Lewy, que son agregados citoplasmáticos proteináceos (23).

Características clínicas de la Enfermedad de Parkinson (EP)

Las características clínicas de la EP se pueden dividir en manifestaciones motoras y no motoras. En las motoras destacan 4 síntomas cardinales, ellos son: a) Temblor de reposo, b) Rigidez (aumento de la resistencia acompañada frecuentemente del "fenómeno de rueda dentada"), c) Akinesia o bradikinesia (lentitud en la iniciación del movimiento voluntario) y d) Progresiva reducción en velocidad y amplitud de acción repetitiva. Otros síntomas son: inestabilidad postural (debido a pérdida de reflejos posturales), postura flexionada y "freezing" (bloqueo motor, es una forma de akinesia) (3).

En cuanto a las manifestaciones no motoras se manifiestan en 3 áreas:

- a. Disfunción autonómica
- b. Trastornos del sueño y, por sobre todo
- c. Síntomas neuropsiquiátricos (conductuales y psicológicos) (ver tabla 1).

Más del 60% de pacientes con EP reportan 1 o más de los síntomas neuropsiquiátricos.

La presencia de manifestaciones no motoras de la EP ha sido estudiada siguiendo variadas metodologías, lo que ha producido cifras discrepantes entre diversos análisis. Algunas series muestran tasas de prevalencia de hasta 100% de síntomas no motores, seguidos durante cinco años, otros estudios similares muestran una prevalencia cercana al 60%. En una serie de 124 pacientes con EP realizada en un centro de trastornos del movimiento en Santiago de Chile, se encontró una prevalencia global de 81,5% de manifestaciones no motoras, destacando que un 30,7% del total de pacientes manifestaba tres o más de estos síntomas en forma simultánea (1). Los síntomas no motores pueden preceder incluso en años a la aparición de las manifestaciones motoras clásicas de la enfermedad y se han postulado como marcadores tempranos de la EP (1, 6, 7). Muchos pacientes consideran mucho más invalidantes los síntomas no motores que los motores.

Estos síntomas no responden satisfactoriamente al tratamiento dopaminérgico (8). Algunas de las complicaciones neuropsiquiátricas frecuentemente ocurren relacionadas al tratamiento de reemplazo dopaminérgico (8).

Tabla N°1

Síntomas no motores de la enfermedad de Parkinson (EP) (8, 9,10).

<p>1) Disfunción autonómica:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) Constipación b) Incontinencia urinaria c) Mareo ortostático o postprandial d) Intolerancia al calor o el frío e) Hipotensión ortostática f) Disfunción sexual g) Sudoración anormal: hipo o hiperhidrosis <p>2) Trastornos del sueño</p> <ol style="list-style-type: none"> a) Fragmentación del sueño b) Insomnio c) Somnolencia diurna excesiva d) Trastorno conductual del sueño REM e) Síndrome de piernas inquietas 	<p>3) Trastornos neuropsiquiátricos:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) Depresión y ansiedad b) Apatía y anhedonia c) Disfunción cognitiva d) Demencia e) Psicosis y alucinaciones f) Trastornos conductuales <ol style="list-style-type: none"> I. Trastorno del control de impulsos (TCI) II. Punding III. Síndrome de desregulación dopaminérgica (SDD) <p>4) Otros:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) Dolor b) Fatiga c) Hiposmia
---	---

Tratamiento de la Enfermedad de Parkinson (EP)

Dentro del tratamiento de la EP se encuentra la terapia de reemplazo dopaminérgica (TRD), con el uso de Levodopa y los agonistas dopaminérgicos, que evaluaremos a continuación.

La Levodopa es un aminoácido metabolizado a dopamina en el estómago (2). Es el criterio de referencia del tratamiento de la EP (5). Un porcentaje de los pacientes tratados con levodopa desarrollan fluctuaciones motoras y discinesias, por lo que muchas veces se retrasa el tratamiento con levodopa.

Los agonistas dopaminérgicos son análogos sintéticos de dopamina. Se pueden dividir entre los derivados de ergot (Bromocriptina, cabergolina, dihidroergocriptina, lisurida y pergolida) y los no derivados de ergot (apomorfina, piribedil, pramipexol, ropinirol y rotigotina) (1). Se encontraron otros agonistas dopaminérgicos ergotamínicos efectivos (lisurida, pergolida y cabergolina) (12).

El tratamiento con agonistas dopaminérgicos se asocia a menor riesgo de desarrollar discinesia, pero menor beneficio motor en el tratamiento de la EP, peor calidad de vida, peor control de síntomas no motores de la enfermedad y mayor riesgo de desarrollar efectos secundarios, como los trastornos del control de impulso (TCI) (5,12), o alucinaciones (5).

Receptores dopaminérgicos y su afinidad con levodopa y agonistas dopaminérgicos

Los receptores dopaminérgicos se han dividido en 5 subtipos (D1-D5). Estructuralmente, los receptores D1 y D5 son muy similares, se alojan en membrana de neuronas postsinápticas. Los receptores D2, D3 y D4 se encuentran en neuronas presinápticas y postsinápticas.

Particularmente, los receptores D3 tienen una fuerte representación en el sistema límbico y sus conexiones en el estriatum ventral, y están asociados con funciones cognitivas, emocionales y endocrinas (12).

La Levodopa aumenta la disponibilidad de dopamina en el cerebro, sin una conocida especificidad por un subtipo de receptor de dopamina. En contraste, los agonistas dopaminérgicos ropinirol, pramipexol y pergolida tienen gran afinidad por el receptor D3 (16). Bromocriptina tiene mayor afinidad por los receptores D2 (12).

La mayor especificidad por los receptores D3 se asocia a mayores tasas de desregulación dopaminérgica debido a que este re-

ceptor es abundante en áreas límbicas. El receptor D3 controla la actividad de las neuronas dopaminérgicas fásicas no tónicas, que puede ser inducida por novedades o por señales condicionadas a drogas en roedores.

Este dato parece converger en un importante rol de receptores D3 en la modulación psicológica y emocional de experiencias novedosas, recompensa y evaluación de riesgo, y explicar las tasas aumentadas de conductas patológicas en los pacientes que consumen agonistas dopaminérgicos.

No se ha observado conductas patológicas con bromocriptina (carece de estimulación de receptores D3), pero si se han observado en los agonistas dopaminérgicos que estimulan los receptores D3 (12).

A pesar de esto, en los últimos estudios, se ha encontrado que la afinidad a receptores D3 de los agonistas dopaminérgicos no necesariamente está más relacionada con los trastornos conductuales como se creía (6,9).

Alteraciones conductuales con la terapia de reemplazo dopaminérgica

La terapia de reemplazo dopaminérgica (TRD) es usada para aliviar las manifestaciones motoras de la EP. Se utiliza para controlar los síntomas motores atribuibles a la deficiencia de dopamina nigroestriatal, pero también activa las neuronas dopaminérgicas mesocorticolímbicas relativamente intactas. Por lo tanto, se debe esperar que la TRD (como otras drogas que estimulan las vías dopaminérgicas de la recompensa) también producirá adicción y abstinencia (15); estas son las alteraciones conductuales que veremos a continuación.

La TRD es el pilar fundamental para el tratamiento de los síntomas motores de la EP. Sin embargo, pueden producir una gran variedad de alteraciones conductuales, entre las cuales se encuentran (5):

1. Los trastornos de control de impulsos (TCI): caracterizado por la inhabilidad de resistir el impulso de realizar una acción que es dañina para el mismo u otros, dentro de este espectrum se encuentra el (16):
 - a. Juego patológico
 - b. Hipersexualidad
 - c. Compras compulsivas
 - d. Trastornos alimentarios con ingesta compulsiva de comida, comer en atracones
2. Síndrome de desregulación dopaminérgica (SDD) o también llamado desregulación hedonística homeostática
3. Realización de conductas repetitivas sin una finalidad o

"Punding". Algunos autores lo incluyen dentro del SDD, otros lo consideran una entidad aparte.

4. Otros trastornos neuropsiquiátricos: cambios de ánimo, psicosis, insomnio.

Esta revisión está enfocada en los primeros tres trastornos conductuales.

La evidencia indica que hay una superposición de los pacientes que desarrollan SDD, TCI y Punding.

Han sido clasificados por algunos autores como entidades aisladas; para otros autores corresponde a diferentes expresiones de la misma disfunción. En esta revisión se consideran todas bajo el mismo grupo de los SDD, y son separadas solo para fines explicativos.

Los TCI son mucho más frecuentes con medicamentos agonistas dopaminérgicos; afectan generalmente a pacientes más jóvenes, en ellos los antecedentes de abuso de sustancias en familiares y el género influyen en su aparición. Mientras que el SDD y el "Punding" se han asociado frecuentemente al tratamiento con dosis altas de levodopa o agonistas dopaminérgicos de corta duración (particularmente apomorfina) (5). En este grupo el género es menos influyente y aparece en pacientes que llevan más años de evolución de la enfermedad.

El SDD es un trastorno conductual neuropsicológico asociado al mal uso de la TRD: se ha asociado incluso al desarrollo de adicción a esta terapia. Una de las primeras alarmas es cuando el paciente comienza a tomar mayor cantidad de la medicación dopaminérgica, a pesar del empeoramiento de la discinesia inducida por la misma medicación. Estos pacientes además desarrollan alteraciones del ánimo cíclicas con hipomanía o manía psicótica (16).

Weintraub et al, que se estudiaron 3,090 pacientes con EP, se ha encontrado que un 13,8% de los pacientes presenta algún tipo de alteración de conducta compatible con un TCI. Esta alteración es mucho más frecuente en pacientes que tomaban agonistas dopaminérgicos que en los que tomaban levodopa (17,7% frente a 6,9%) (5,12).

La mayor dosis de levodopa claramente influía en la presencia de este trastorno, no siendo así en el caso de los agonistas dopaminérgicos (5). Los agonistas dopaminérgicos se asocian a los diferentes trastornos conductuales en un 17,7%, como se dijo anteriormente: juego patológico en un 9,9%, hipersexualidad en un 4,4%, compra compulsiva en un 7,2%, comer en atracones en un 5,6% (esto evaluado con cuestionarios estructurados).

En otro reporte, utilizando evaluación directa de los síntomas

por médicos, se encontró que un 24% de los pacientes, usando agonistas dopaminérgicos a dosis terapéuticas, tenían conductas patológicas y un 30% de los pacientes usando dosis óptimas (12).

En un estudio de Lee et al. se describe la existencia de un TCI en el 13,7% de pacientes en tratamiento con agonistas dopaminérgicos y en el 7,6% de los que estaban en tratamiento con levodopa, encontrándose, además, una relación directa de la dosis de agonistas dopaminérgicos y la presencia de TCI, a excepción del trastorno alimentario (5).

En el estudio de Weintraub, de 3,090 pacientes con EP, el 1,7% de pacientes que no toman ninguno de estos fármacos presenta un TCI. Esta prevalencia de TCI en pacientes con EP no tratados es inferior a la de la población general, lo que ha llevado a postular que la menor incidencia de este trastorno en las fases premotoras de la enfermedad explicaría la menor adicción de pacientes con EP a hábitos como el consumo de tabaco o alcohol (5).

Estos trastornos son generalmente severos, llevando a profundas alteraciones del funcionamiento social, laboral y de las actividades cotidianas (16,17) incluso a veces con repercusiones legales (17). Acarreando graves consecuencias para el paciente y su entorno familiar.

Muchas veces es difícil su diagnóstico, atribuyéndose su causa a un trastorno psiquiátrico primario (psicosis o episodio maniaco) e iniciando un tratamiento sintomático, que finalmente acaba resultando ineficaz al persistir el consumo inadecuado de medicación con actividad dopaminérgica (17).

Los trastornos de control de impulsos (TCI)

Los TCI se caracterizan por el fracaso en resistirse a un impulso, deseo o tentación de realizar un acto ante la necesidad de obtener placer o gratificación inmediatos; este acto es dañino (física, psicológica, social y legalmente o financieramente) ya sea para la persona o para terceros (6,7,11).

En el contexto de pacientes con EP los TCI están generalmente asociados con tratamientos dopaminérgicos (especialmente agonistas dopaminérgicos) (6,11).

Las personas pueden o no sentir remordimiento o culpa por estas actividades (9).

Dentro de los Trastornos de control de impulsos se incluye un espectro caracterizado por: juego patológico, hipersexualidad, compra compulsiva y comer en atracones. En la mayoría de los

pacientes está asociado con un sobreuso de agonistas dopaminérgicos (8).

Está abierto el debate de si los TCI y el síndrome por desregulación dopaminérgica (SDD) deben ser considerados como conductas adictivas (6).

Estudios han demostrado que los TCI en la EP son bastante frecuentes. Aproximadamente 6% de pacientes con EP cumplen los criterios para TCI; en pacientes usando agonistas dopaminérgicos llegan a 13,7% (6) incluso hasta 17,1% (9, 11).

Los factores de riesgo para un TCI en EP son: el inicio temprano de la enfermedad, pacientes jóvenes, altas dosis de fármacos agonistas dopaminérgicos, historia de trastornos psiquiátricos, uso de drogas de forma recreacional o uso de alcohol (6,11).

Generalmente, los médicos observan fácilmente una asociación entre el comienzo de los TCI y la introducción del aumento de la dosis de los agonistas dopaminérgicos. Una disminución en la dosis puede beneficiar al paciente (6). Se creía inicialmente que algunos agonistas dopaminérgicos (los con mayor afinidad a receptor D3), estaban más frecuentemente relacionados con TCI, aparentemente esta diferencia no existe (6,9).

Patofisiología de los TCI en la EP con TRD (particularmente agonistas dopaminérgicos)

La EP involucra una pérdida de neuronas dopaminérgicas en la sustancia nigra, resultando en una depleción de dopamina en la vía nigroestriatal. Esta depleción influencia a los circuitos dopaminérgicos cortico-subcorticales, llevando a una alteración cognitiva y emocional que puede predisponer al desarrollo de trastornos psiquiátricos y cognitivos, incluyendo los TCI (20).

Los agonistas dopaminérgicos, en comparación con la levodopa, tienen significativamente mayores rangos de activación de receptores estriatales D3:D2 y D3:D1. Receptores D1 y D2 están localizados en estriatum dorsal y su activación por las diferentes TRD está asociada a los efectos motores de la medicación.

En contraste, los receptores D3 están concentrados en áreas límbicas del cerebro, incluyendo el estriatum ventral, y pueden mediar las manifestaciones psiquiátricas de la estimulación de receptores dopaminérgicos (20).

Una hipótesis es que la excesiva estimulación dopaminérgica dirigida a receptores intactos del estriado ventral en EP temprana o leve, lleva a una "sobredosis" del circuito estriado ventral-corteza, que puede manifestarse en una conducta impulsiva-compulsiva, incluyendo TCI.

Estas conductas, similares a los trastornos adictivos, inicialmente pueden ser mantenidas por la sensación placentera inducida por la actividad, pero eventualmente son experimentadas como displacenteras, e incontrolables. Estas conductas son mantenidas por una continua estimulación dopaminérgica del sistema estriatal ventral sensibilizado, que se manifiesta clínicamente como un impulso a ciertas conductas y mantenidas por la inhabilidad de aprender de resultados de desenlaces negativos (20).

Otros autores consideran que los pacientes con TCI demuestran para conductas particulares una obsesión-compulsión circunscrita. Más comúnmente los pacientes exhiben una obsesión en particular; incluso en casos donde se manifiesta más de una obsesión, la decisión imprudente más amplia y la excesiva espontaneidad que caracteriza un TOC está ausente (12).

Características clínicas de los diferentes trastornos del control de impulsos

1. Juego patológico

En el juego patológico hay una falla en resistirse al impulso de jugar a pesar de las severas consecuencias psicosociales. El juego ocurre casi exclusivamente en los periodos con la medicación (6).

Es el TCI más estudiado en EP y se conoció por primera vez el 2003 por Driver-Dunckley et al. La característica esencial del juego patológico es que se trata de un comportamiento de juego desadaptativo persistente y recurrente que altera la vida personal, familiar, o de actividades profesionales (9). Prevalencia de vida de 3,4% en EP y 7,2% en pacientes usando agonistas dopaminérgicos.

El juego patológico está asociado con EP de inicio temprano, personalidades dispuestas a la búsqueda de la novedad, historia personal o familiar de alcoholismo y en tratamiento con agonistas dopaminérgicos. La reducción de agonistas dopaminérgicos puede mejorar la conducta de juego patológico (6,8,9).

Las modalidades preferidas por los pacientes con EP son el juego de máquinas 33%, el casino 21%, juegos de internet 20%, lotería 16%, carreras de caballo 13% bingo 5% (7). Se sugiere que prefieren juegos con gratificación inmediata, que no requieran una elevada capacidad cognitiva y con actos motores repetitivos (11).

2. Hipersexualidad

Es fundamental la comparación entre el comportamiento premórbido y el comportamiento actual con la TRD (13). Es

una conducta sexual exagerada, con deseo sexual incontrolable; también se ha descrito cuando está en tratamiento con Levodopa y en tratamiento con estimulación subtalámica cerebral profunda de alta frecuencia (6,8).

Los cambios que ocurren en la sexualidad incluyen importante interés por pornografía (11), aumento en la libido y hábitos sexuales nuevos que se contrastan fuertemente con la historia personal (6), parafilias, exhibicionismo, masturbación excesiva, sexo telefónico o por internet, uso de servicio de prostitución y sex shops (18).

Incluso se han reportado conductas criminales serias como violación, pedofilia e incesto. Debido a estas conductas, los pacientes comienzan a tener importantes problemas maritales y legales (6,9). La hipersexualidad puede verse en 4% de los pacientes con EP (8).

Es importante considerar que generalmente no se reporta; el paciente negará la existencia de este problema y los familiares son los que generalmente entregan esta información (13).

Esta condición necesita tratamiento cuando altera la conducta normal aceptada. Es refractaria y difícil de tratar. En algunos casos se resolverá al interrumpir el tratamiento de agonistas dopaminérgicos, o al combinarlo con Olanzapina o Quetiapina (8).

3. Compra compulsiva

Un trastorno por compra compulsiva se caracteriza por una preocupación excesiva, urgencia o conducta impulsiva relacionada a las compras y gasto (6); es la compra compulsiva de artículos que no son necesarios y que no se utilizarán (7,9), lleva a un malestar subjetivo o alteración en el funcionamiento además de consecuencias psicosociales y dificultades financieras.

Se estima una prevalencia de vida en 5,8%, generalmente más frecuente en mujeres (aproximadamente 80%) y tiende a producirse en familias con trastornos del ánimo y abuso de sustancias. En la EP se suele observar en pacientes en tratamiento con agonistas dopaminérgicos o con estimulación profunda de núcleos subtalámicos cerebral de alta frecuencia.

Se debe suspender esta terapia. Cuando esto no es posible se puede utilizar modelos cognitivo-conductuales o pueden ser útiles asesoramiento financiero (8). Estos pacientes tienden a tener rasgos de TCI y trastorno obsesivo compulsivo (TOC) (9).

4. Ingestión compulsiva, comer en atracones

Es la ingestión de una gran cantidad de comida en un corto período de tiempo; es comer cantidad superiores a las que la mayoría de la gente comería en un período similar de tiempo, bajo circunstancias similares; sin abuso de laxantes o vómitos. Además, tienen una sensación de pérdida de control de lo que se come (6,9). Se produce una sensación de no poder parar de comer o controlar qué o cuanta cantidad se come (8). Algunos incluso reportan despertar durante la noche con un craving extremo por cosas dulces, comiendo cantidades excesivas (9). Se puede inducir por el tratamiento con agonistas dopaminérgicos (6)

Se ha reportado en 4,3% de pacientes con EP (9). Se asocia además de un aumento de peso importante (13).

La falta de insight de algunos pacientes y el hecho de que muchos se sienten culpables y por lo tanto rara vez dan a conocer sus síntomas, hace muy difícil diagnosticarlo (6).

Bibliografía

1. V. Mery, C. Juri. Manifestaciones no motoras en la enfermedad de Parkinson. Revista de los estudiantes de medicina de la universidad industrial de Santander. 2008, Disponible en: www.erevistas.csic.es/ficha_revista.php?oai_iden=oai_revista587
2. I. Estrada-Bellmann, H. Martínez. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Avances No.25. vol 8 (2011)
3. J. Jankovic. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79:368-376.
4. Tagle P. Historia de la enfermedad de Parkinson. Disponible en: <http://escuela.med.puc.cl/publ/cuadernos/2005/HistoriaParkinson.pdf>
5. M. Luquin et al. Levodopa en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson: mitos y realidades. *Rev Neurol* 2012; 55 (11): 669-688.
6. A. Kummer, A. Lucio. Neuropsychiatry of Parkinson's disease. *Arq Neuropsiquiatr* 2009; 67 (3-B), 930-939.
7. M. Fernández-Prieto et al. Alteraciones de la esfera emocional y el control de los impulsos en la enfermedad de Parkinson. *Rev Neurol* 2010; 50 (supl 2): S41-S49.
8. D. Truong, R. Bhidayasiri, E. Wolters. Management of non-motor symptoms in advanced Parkinson disease. *Journal of Neurological Sciences* 266 (2008) 216-228.
9. A. Park, M. Stacy. Dopamine-Induced Nonmotor symptoms of Parkinson's disease. *Parkinsons Dis.* 2011; 2011:485063. doi: 10.4061/2011/485063. Epub 2011 Apr 11
10. E. Wolters, Van der Werf, O. Van den Heuvel. Parkinson's disease-related disorders in the impulsive-compulsive spectrum. *J Neurol* (2008) (Suppl 5): 48-56.
11. V. Voon, P. Fernagut, J. Wickens. Chronic dopaminergic stimulation in parkinson's disease: from dyskinesia to impulse control. *Lancet neurol* 2009; 8:1140-49
12. B. Kelley, A. Duker, P. Chiu. Review article, Dopamine agonists and pathological behaviors. *Parkinson's disease, Parkinsons Dis.* 2012; 2012: 603631. doi: 10.1155/2012/603631. Epub 2012 Apr 5.
13. D. Merims, N. Giladi. Review, Dopamine dysregulation syndrome, addiction and behavioral changes in parkinson's disease. *Parkinsonism and related disorders* 14, 2008, 273-280
14. V. Voon, S. Fox. Neurological review, Medication-related impulse control and repetitive behaviors in Parkinson disease. *Arch neurol* vol 64 (No.8) Aug 2007
15. C. Rabinak, M. Nirenberg. Dopamine agonist withdrawal syndrome in Parkinson disease. *Arch Neurol.* 2010 Jan;67(1):58-63. doi: 10.1001/archneurol.2009.294.
16. Z. Pirtosek. "Bad guys" among antiparkinsonian drugs. *Psychiatria Danubina* 2009, Vol 21, No 1. 114-118
17. F. Fernandez, T. Gonzalez. Juego patológico e hipersexualidad debido a tratamiento dopaminérgico en la enfermedad de Parkinson. *Actas Esp Psiquiatr* 2009, 37(2): 118-122
18. G. Giovannoni, J. O' Sullivan, K. Turner, et al. Hedonistic homeostatic dysregulation in patients with parkinson's disease on dopamine replacement therapies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000 68: 423-428
19. S. Gallagher. Treating parkinson's disease: dopamine dysregulation syndrome and impulse control. *British journal of neuroscience nursing.* January 2010 Vol 6 No 1
20. D. Weintraub. Dopamine and impulse control disorders in parkinson's disease. *America neurological association.* Dec 2008, 64 (suppl 2): S93-100
21. M. Rodríguez, A. Villar, C. Valencia. Características epidemiológicas de pacientes con enfermedad de parkinson de un hospital de referencia en México. *Arch neurocién mex* 2011 Vol 16 No. 2: 64-68
22. A. Kehagia, R. Barker, R. Robbins. Neuropsychological and clinical heterogeneity of cognitive impairment and dementia in patients with parkinson's disease. *Lancet neurol* 2010, 9: 1200-13
23. A. Kummer, D. Palma, J. Vinicius. Dopamine dysregulation syndrome in parkinson's disease. *Arq neuropsiquiatr* 2006; 64 (4):1019-1022