

## Parte II:

## Desregulación Dopaminérgica en Enfermedad de Parkinson utilizando Terapia de Reemplazo Dopaminérgico

Suárez I.<sup>1</sup>, Arcila M.<sup>2</sup>, Cruz C.<sup>3</sup>

### 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 dopaminérgico (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 se incluyen: 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 clave:** Terapia de reemplazo dopaminérgico, 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. Characterized by motor and non-motor manifestations. For the treatment is used dopamine replacement therapy (DRT), in which the levodopa and dopamine agonists (dopamine synthetic analogues) are essential for the treatment of symptoms, however they may produce a variety of behavioral alterations, which often

can become more disabling than the motor symptoms. Behavioral disorders include 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) The 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.

**Keywords:** Dopamine replacement therapy, Impulse control disorder, Punding, Dopamine dysregulation syndrome.

### Neuroanatomía y teorías en procesos adictivos

Aunque existen diferencias en estas conductas, están ligadas por su recompensa o basadas en incentivos y su naturaleza repetitiva. Las recompensas son aprendidas (juego patológico y compra compulsiva), intrínsecas (hipersexualidad y comer compulsivo) y relacionadas con drogas (uso compulsivo de la medicación) (14).

Las áreas neuroanatómicas implicadas incluyen área tegmental ventral: sus proyecciones estriato ventral, límbicas y de la corteza prefrontal (CPF), y estriado ventral y dorsal y su circuito frontoestriatal asociado (14).

Muchas de las teorías propuestas para adicciones son relevantes a estas conductas:

1. la acción de búsqueda de la droga, como un hábito, comienza como una conducta explícita, pero se convierte en implícita, automática o sobre aprendida conducta patológica estímulo-respuesta donde participa el estriado dorsal.
2. drogas de abuso alteran al núcleo acumbens, circuito encargado de procesos de incentivo, (el proceso de querer en vez de gustar, como se ve en recompensa),

1. Psiquiatría adultos, Universidad Andrés Bello

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

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

3. sensibilización conductual (un aumento en el efecto de la droga con exposiciones repetidas),
4. la búsqueda compulsiva por la droga (estímulos neutros, como señales de drogas, se convierten en destacados en comparación a otros estímulos) y
5. por último el funcionamiento aberrante de CPF observado en abuso de drogas se puede asociar a la pérdida del control inhibitorio, resultando en conductas impulsivas (14).

## Asociación con medicación dopaminérgica

En estudios que evalúan la asociación de la medicación en comparación con sujetos controles de EP, el juego patológico, hipersexualidad y compra compulsiva en EP fue robustamente asociado con el uso de agonistas dopaminérgicos como grupo, no con alguno en particular. En algunos estudios también se asocian a la dosis de levodopa equivalente.

La relación entre la medicación y el *punding* es menos clara. Aunque se ha visto con altas dosis de levodopa (14).

### Asociación de la medicación dopaminérgica con estas conductas:

La administración de medicación dopaminérgica puede asociarse con conductas aberrantes por diversos mecanismos (14):

1. Interferencia con el patrón de liberación de dopamina y su rol fisiológico normal como una señal de error de predicción y seguimiento.
2. Estimulación de receptores dopaminérgicos: en particular, por lo tanto resultando en actividad aberrante de regiones implicadas
3. Estimulación dopaminérgica: mejorando el cambio de conductas dirigidas a objetivo de estímulo-respuesta o a la formación de hábitos
4. Estimulación crónica: resultando en sensibilización neuronal de la región estriatal ventral o dorsal, llevando a sensibilización conductual.

Algunas evidencias sugieren que la liberación fásica de dopamina desde el área tegmental ventral al núcleo acumbens ocurre en el momento de la anticipación de la recompensa y al momento de recibir una recompensa anticipada.

A la inversa, la supresión fásica ocurre cuando la recompensa es esperada, pero no recibida. La magnitud de la liberación de dopamina varía con la magnitud de la recompensa.

En contraste a la liberación fásica, la liberación tónica de dopamina ocurre con la anticipación de la incertidumbre de una

mayor recompensa (por ejemplo cuando hay una probabilidad igual de recibir o no recibir una recompensa). Esto ha sido interpretado como que la anticipación de una condición de alta incertidumbre como el juego puede en sí misma ser gratificante (14).

La levodopa y los agonistas dopaminérgicos tienen diferentes propiedades farmacológicas, que resultan en diferencias de actividad fásica vs tónica. La levodopa es tomada en neuronas presinápticas y convertida en dopamina.

En un cerebro sano o temprano en el curso de la EP con densidad neuronal presináptica intacta, levodopa será mejor para imitar el rol fisiológico de la dopamina.

Sin embargo, con la pérdida de las neuronas dopaminérgicas presinápticas o con dosis excesivas, la levodopa puede ser convertida en dopamina fuera de la neurona con una pérdida subsecuente de la actividad fisiológica normal.

Por lo tanto, dosis excesivas o dosis apropiadas en el contexto de una densidad neuronal alterada, o estimulación del receptor dopaminérgico postsináptico, pueden resultar en la pérdida del patrón fisiológico normal de la actividad dopaminérgica. Una persona puede entonces anticipar una recompensa, sin la señal de retroalimentación de enseñanza, indicando la falta de recompensa (14).

Alternativamente, la estimulación de un subtipo específico de receptores de dopamina puede estar asociada con actividad aberrante. Por ejemplo, la afinidad de la unión del receptor D3 puede diferir entre los agonistas dopaminérgicos. A diferencia de los receptores D1 y D2, D3 se encuentra predominantemente en regiones límbicas y ha sido implicado en procesos de adicción.

## Susceptibilidad

La falta de una dosis consistente y la ocurrencia de los síntomas en solo algunos pacientes sugieren una susceptibilidad subyacente. Esta susceptibilidad puede estar mediada por factores relacionados con la EP 1) la neurobiología de la EP, 2) medicaciones específicas para la EP o 3) factores individuales a la vulnerabilidad de los TCI.

### Factores relacionados con EP

1. EP de comienzo temprano: los diferentes TCI se asocian a una EP de comienzo temprano sugiriendo un rol potencial para la vulnerabilidad de pacientes con EP a estas conductas.
2. Características neurobiológicas generales: Se cree que las características neurobiológicas de la EP interactúan con

vulnerabilidades individuales para aumentar la susceptibilidad.

3. Prácticas médicas: en comparación a otros trastornos donde se utiliza medicación dopaminérgica, en la EP se utilizan dosis mayores, administración diurna de agonistas dopaminérgicos o uso simultáneo de levodopa.

Algunos estudios sugieren que la administración de levodopa puede resultar en expresión aberrante de receptores D3, que se ha sugerido juega un rol en el proceso de sensibilización y en los mecanismos patofisiológicos de las discinesias.

La exposición a levodopa puede por lo tanto resultar en una susceptibilidad aumentada al potencial de agonista de dopamina D3 de inducir conductas repetitivas. Las conductas de juego patológico están más asociados a agonistas más afines a receptor D3; otros estudios refieren que no hay diferencias entre los agonistas dopaminérgicos, incluso tampoco con levodopa.

4. Susceptibilidad individual: por ejemplo predisposición al juego patológico u otras adicciones en pacientes con temperamento con búsqueda de sensaciones nuevas o impulsividad, sexo masculino, historia de abuso de sustancias.

## Tratamiento de los TCI

En un paciente con EP avanzado, es muchas veces difícil mantener un buen equilibrio entre el control motor y el control de los impulsos. En algunos casos, la retirada o reducción de la dosis de uno de los fármacos introducidos recientemente puede ser suficiente para un mejor control de los TCI.

Resulta importante detectar estas conductas de forma precoz, porque es en ese momento cuando podemos conseguir una mejor respuesta. Si esta medida no fuese suficiente, se deben reducir de manera paulatina otras TRD si es posible, hasta obtener ese balance entre síntomas motores y comportamiento.

Los pacientes a los que se les redujo en más de un 30% la dosis de los agonistas dopaminérgicos experimentaron una remisión parcial o completa de sus TCI y aquellos que suspendieron el tratamiento no presentaron TCI a lo largo del seguimiento (7).

El tratamiento de los TCI con antidepresivos es cuestionable. Aunque los inhibidores de la recaptura de sertralina (ISRS) pueden ser eficaces en algunos pacientes, en otros casos, al facilitar la neurotransmisión dopaminérgica, podrían empeorar el trastorno. El uso de antipsicóticos atípicos como clozapina, risperidona y quetiapina es controvertido. La risperidona puede empeorar la función motora y la quetiapina se ha visto implicada como causa de "Punding".

Otros fármacos que pueden ser eficaces en el control de los TCI son el ácido valproico o el topiramato. Además de las modificaciones en el tratamiento médico, los pacientes se pueden beneficiar de la terapia cognitivo-conductual (7).

## Punding (actos repetitivos sin sentido)

Este término fue acuñado para describir una forma de estereotipia motora vista en pacientes adictos a anfetaminas en 1970 (9,11). El primer caso de *Punding* inducido por Levodopa fue descrito en 1994 por Friedman (8).

El *Punding* es una conducta, un acto motor repetitivo (18), estereotipado, que puede ser simple (ej. Manipular objetos, ordenar) o compleja (ej. Acumular, jardinear, limpiar, cantar, escribir o usar el computador) (9,11) y sin objetivo o sin sentido (6). A veces puede llegar al punto de ignorar las necesidades básicas como comer o dormir por realizar la conducta (9).

Los pacientes se dan cuenta que es un hábito insensato e improductivo. Los pacientes no pueden explicar por qué realizan esta acción que ellos mismos reconocen como irracional (18).

La prevalencia es de 1,4% en pacientes con EP no seleccionada y un 14% en pacientes con altas dosis de Levodopa (6-9).

El *Punding* se caracteriza por una intensa fascinación en la manipulación repetitiva, exanimación, catalogación, coleccionar, arreglar y seleccionar sin fin, de objetos de uso común (8,9, 11). Dentro del "*Punding*" se incluyen la acumulación, hojear papeles, etiquetar y catalogar, armar y desarmar objetos, pellizcar la piel, vagabundear y tararear. Las conductas observadas en el *Punding* están relacionadas con el trabajo anterior o el hobby de la persona (6). Los pacientes pueden desarmar relojes y radios o clasificar y organizar objetos comunes como piedras u otros objetos pequeños (10).

Pueden ser consideradas por el paciente como fascinante y tranquilizadora o no agradable (9). Los pacientes muchas veces reconocen que es disruptivo, inapropiado e improductivo, con importantes intentos por parte de la familia para interrumpir la conducta, llevando al paciente a una irritabilidad y disforia (11).

Esta conducta lleva a los pacientes al aislamiento social y a muchos problemas interpersonales (9).

Hay claras similitudes entre el *Punding* y el trastorno obsesivo compulsivo (TOC), como el sinsentido de la compulsión y la sensación de calma después de realizar la estereotipia (8, 10). Sin embargo, en el *Punding* no están los pensamientos obsesivos

(10) y al contrario que las compulsiones del TOC, las conductas no son intrusivas y no generan una tensión interna (7), por lo tanto la realización de estas actividades no son angustiantes, solo si el acto es interrumpido el impulso compulsivo se manifiesta (18). Otra característica que lo diferencia del TOC es que las conductas observadas en el *punding* están relacionadas con el trabajo previo o el hobby de la persona. Son consideradas por el paciente fascinante y calmante. Las conductas repetitivas del TOC son generalmente en respuesta a una cognición intrusiva (obsesión) y está asociada a una ansiedad, que no está en el *punding*. Además los dominios sintomáticos en el TOC están enfocados en temas relacionados con higiene, violencia o sexo (6).

Como estos pacientes usan mayor dosis de terapia de reemplazo dopaminérgico y tienen disquinesias más severas que los que no hacen *Punding* (8), es considerado por algunos autores dentro de los SDD (10). El *Punding* es infra diagnosticado. Mejora con reducción de tratamiento antiparkinsoniano (8).

## Uso compulsivo de la medicación o Síndrome de Desregulación Dopaminérgica (SDD)

Inicialmente llamado desregulación homeostática hedonística, el SDD es el sobreuso de la medicación dopaminérgica, más allá de la necesitada para aliviar los signos motores y a pesar de las consecuentes discinesias invalidantes y los trastornos conductuales, hipomanía y psicosis (11).

El SDD se puede observar como un trastorno de dependencia de sustancia o una adicción. De hecho, el término desregulación homeostática hedonística fue acuñada basada en los modelos de adicción, en que los adictos consumen droga no solo por placer, sino para evadir la sensación displacentera de los síntomas de abstinencia (9). Se describe como un círculo vicioso de desregulación del sistema de recompensa cerebral, que progresivamente aumenta, resultando en un uso compulsivo de la medicación y una pérdida de control sobre el uso de la medicación (18).

Los criterios diagnósticos fueron definidos por Pezzella et al (6). Se caracteriza por una adicción, automedicación y escalada de la dosis de la medicación antiparkinsoniana.

Giovannoni et al. también establecieron criterios diagnósticos para reconocer el SDD se caracteriza por:

1. Consumo patológico
2. Deterioro en el funcionamiento social más allá del atribuible a los síntomas incapacitantes de la EP.
3. Tolerancia

Y por último:

4. Retirada (*withdrawal*): bajo estado de ánimo caracterizado por ansiedad, disforia, irritabilidad o depresión (17).

Se proponen en otros criterios diagnósticos, agregar a los ya mencionados que: 1) son pacientes con EP que responden a levodopa, 2) necesidad de aumentar la dosis de terapia de reemplazo dopaminérgico a mayores dosis de la requerida para aliviar los síntomas y signos de la EP, 3) desarrollar síndrome afectivo hipomaniaco, maniaco o ciclotímico, en relación a terapia de reemplazo dopaminérgica. Y por último 4) duración de la alteración por lo menos 6 meses (18).

Supuestamente, dada la creciente tolerancia de los beneficiosos efectos motores de la Levodopa, estos pacientes continuamente piden más medicación; padeciendo este síndrome reportan "querer" pero no "gustarles" la Levodopa. También experimentan un menor placer por la tolerancia al efecto placentero de la Levodopa (8).

Se reporta una prevalencia de 3,4% a 4%. Está asociado a menor edad del paciente, menor edad de inicio de la EP, alta impulsividad, alta búsqueda de sensaciones nuevas, uso experimental de sustancias (9, 11,14).

No todos los pacientes con SDD tienen un TCI, aunque la mayoría de los pacientes con SDD tienen "*Punding*" (9, 20).

Es mayoritariamente asociado a medicación potente con vida media corta (15). A diferencia del TCI, SDD esta típicamente asociado con Levodopa (mayoritariamente) o agonistas dopaminérgicos de corta acción (como apomorfina) (14) aunque también se descrito con agonistas dopaminérgicos derivados de ergot y no ergot.

Generalmente, estos pacientes no tienen insight de su problema y tomarán mayores cantidades de las recomendadas de la dosis diaria total, mucho más allá de la dosis necesaria para su alteración motora. Lamentablemente, estos pacientes no reconocen el daño que se hacen a ellos ni a sus familiares, y demandan dosis crecientes de medicación a pesar del desarrollo de complicaciones (ejemplo discinesia), intentos por reducir la dosis tropieza con gran resistencia por parte del paciente (9).

Después de un periodo inicial de una buena y estable respuesta a levodopa, periodo llamado "luna de miel de la levodopa", muchos pacientes en tratamiento crónico por EP desarrollan fluctuaciones motoras. Periodos diarios "on" satisfactorios, con beneficios clínicos, alternantes con periodos "off", donde el paciente puede estar más lento, rígido, tembloroso con imposibilidad de moverse.

También se produce una fluctuación en el ánimo y la conducta. Generalmente, en los periodos "off" está agitado, deprimido y ansioso. Durante los periodos "off" prolongados se producen múltiples visitas a las urgencias. Estos síntomas se parecen al fenómeno de abstinencia que se produce en adictos a drogas.

Una de las explicaciones a esto es que los periodos "off" se produzcan como reacción a que los síntomas de la EP están apareciendo. O que se produce por una disminución en las concentraciones de dopamina, no solo a nivel del estriatum sino también en sistema límbico.

Pueden representar un fenómeno de abstinencia dado por la recurrente depleción de levodopa. Otros fenómenos en estos pacientes es la sensación de necesitar tomar la dosis de levodopa regularmente; no pueden saltar una dosis y no toleran periodos largos sin la medicación (13).

En el SDD, hay 3 componentes mayores del ciclo de las adicciones:

1. preocupación- anticipación,
2. atracón-intoxicación,
3. abstinencia-afecto negativo, que lleva a una adicción.

Los efectos de levodopa, que se encuentran en funciones de la vía nigroestriatal, probablemente también ocurren en vías dopaminérgicas mesolímbicas y mesocorticales, resultando en un trastorno de ánimo cíclico impredecible.

Los cambios conductuales y afectivos observados con el mal uso de la terapia de reemplazo dopaminérgico son similares a los observados con otros estimulantes del SNC, por ejemplo cocaína y anfetaminas.

El sustrato anatómico para esto es la proyección dopaminérgica mesolímbica al núcleo acumbens donde la cocaína bloquea la recaptura de catecolaminas, y anfetaminas promueven la liberación de catecolaminas (18).

Además, de las similitudes expuestas entre terapia de reemplazo dopaminérgico y abuso de estimulantes, hay una sobreexposición entre sus manifestaciones motoras. Esto, probablemente, ocurre como resultado de un mecanismo compensatorio que regula a la baja (downregulate) el sistema dopaminérgico central como resultado de su sobreestimulación en los periodos de abuso.

El excesivo uso de levodopa por parte de los pacientes causa daños a su salud, ya sea física o mental. El daño físico se provoca con el empeoramiento de la discinesia y el daño mental por

los trastornos del ánimo cíclicos con o sin trastornos conductuales (18).

El estudio de los TCI y SDD, en la EP subraya el rol de la dopamina en la modulación conductual y en el sistema de recompensa. El estriatum ventral y dorsal ha sido implicado en el sistema de recompensa. El estriatum ventral posiblemente media estímulos psicomotores de drogas dopaminérgicas y su efecto reforzador primario. Los pacientes con SDD tienen una liberación dopaminérgica más intensa en el estriatum ventral inducido que los pacientes con EP usando levodopa, pero sin un SDD. No está claro esta alteración está dada por sensibilización del estriatum ventral o si es constitucional de estos individuos y expresado por la búsqueda de novedad (6).

## Acumuladores de medicación

Los pacientes deliberadamente acumulan medicación extra, que de manera subrepticia usan para suplementar su medicación prescrita. Esto se torna muy problemático cuando se les disminuye su medicación o se encuentran hospitalizados.

Solicitan dosis de la medicación adicional, a pesar de su discinesia, incluso las pueden guardar para uso en el futuro. Las prescripciones las obtienen de diferentes proveedores. Al igual que en otras adicciones, la deshonestidad y clandestinidad que rodea su sobre medicación es una característica.

A diferencia de sujetos que abusan de drogas ilícitas, los pacientes con SDD no participan en redes sociales relacionadas con su consumo. La razón de esto es probablemente relacionada al hecho de que los pacientes con EP reciben su medicación legalmente por una condición médica bien definida (18).

## Síndrome de Abstinencia por Terapia de Reemplazo Dopaminérgico en EP

Este concepto es más complejo, ya que esta medicación se está usando para tratar una condición médica y, por lo tanto, síntomas neuropsiquiátricos son una consecuencia esperada de la abstinencia a la droga. La mayor diferencia es que los síntomas atribuibles a la submedicación deben responder a un tratamiento apropiado con otra forma de terapia de reemplazo dopaminérgico. En contraste, un síndrome de abstinencia específico a una droga persistirá aun con una dosis comparable (o más alta) de otra medicación dopaminérgica (15).

## Síndrome de Abstinencia por Agonistas Dopaminérgicos (SAAD)

Generalmente se interpreta como submedicación o periodos "off", pero son refractarios a levodopa, persistiendo incluso cuando esta sobremedicados.

Las manifestaciones clínicas del SAAD se asemeja a otros síndromes de abstinencia de psicoestimulantes, con manifestaciones psiquiátricas (ansiedad, crisis de pánico, depresión, disforia, agitación irritabilidad, fatiga) y autonómicas (hipotensión ortostática, diaforesis). Una consecuencia común del SAAD era el SDD. Exclusivamente ocurrió en pacientes con TCI, aparecía al bajar las dosis de agonistas dopaminérgicos.

Una de las mayores barreras del reconocimiento del SAAD es que sus síntomas son muy similares a los de los periodos "off" de la EP (cuando ya pasó el efecto de la medicación), llevando a la falsa expectativa que mejorara con levodopa compensatoria. El SAAD es de difícil manejo. No se ha mostrado beneficios al tratarlo con levodopa, antidepresivos o ansiolíticos (15).

## Conclusiones

Los SDD y TCI han sido ignorados durante mucho tiempo, se requiere poner atención a estos fenómenos, y seguirlos estudiando y por sobre todo buscarlos y preguntarlos en nuestros pacientes.

Los pacientes no admiten de forma espontánea su adicción a terapia de reemplazo dopaminérgico, ni la presencia de cambios conductuales, especialmente los relacionados con el juego patológico y la hipersexualidad.

Al contrario, se sospecha que hay pacientes que exageran la severidad de su status funcional para convencer a sus médicos a aumentar la dosis diaria de la medicación dopaminérgica. Incluso algunos pacientes incrementan las dosis de la medicación sin importarles los efectos adversos, ni siquiera las discinesias invalidantes (13).

El TCI, el "Punding" y el SDD, tienen una causalidad en común que es la desregulación DA producida por la TRD. Por lo que se debieran englobar todas bajo el nombre de SDD, que en esta presentación se separan para darlas a conocer.

Aunque el SDD no es una adicción tiene claras similitudes con ellas:

1. Es sabido que todas las drogas que producen adicción producen una estimulación DA

2. Comparten la sensación placentera de su uso, el aumento de la tolerancia, la disfunción social, el uso a pesar de las evidentes consecuencias negativas para su salud y un marcado síndrome de abstinencia
3. Uso compulsivo de la medicación y una pérdida de control sobre el uso de la medicación
4. En las adicciones se pueden distinguir 3 estadios que también se distinguen en los SDD
  - Intoxicación/atracón
  - Abstinencia /afectos negativos
  - Preocupación / craving

Algunos cambios conductuales ocurren en algunos pacientes con EP y no en otros, por lo que se plantea una combinación entre factores genéticos y efectos de administración de los medicamentos.

El perfil genético del paciente predispone a las propiedades adictivas de la medicación, haciendo a la persona más susceptible a los cambios conductuales. La administración de medicamentos dopaminérgicos a pacientes con sistemas de recompensa anormales puede incrementar el riesgo de cambios conductuales (13).

El SAAD puede causar consecuencias psicosociales severas. Se recomienda monitorizar a estos pacientes que utilizan tratamiento para la EP, especialmente los pacientes con TCI cuando se suspenden los agonistas dopaminérgicos. Se debe considerar bajar los agonistas tan pronto como aparecen los TCI, ya que a mayor exposición a agonistas dopaminérgicos, aumenta la severidad de SAAD y disminuye las posibilidades de discontinuar los agonistas de forma exitosa con la resolución del TCI (15).

La administración de TRD a pacientes con antecedentes familiares de abuso de sustancias puede incrementar el riesgo de cambios conductuales (13), por lo tanto se debe preguntar a los pacientes sus hábitos y el de sus familiares en función de prevenir estos problemas a los pacientes.

Por lo tanto, si se utiliza la TRD, deben evaluarse frecuentemente a el paciente y preguntar por la aparición de estos T. conductuales, para rápidamente disminuir la medicación DA.

## 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](http://www.erevistas.csic.es/ficha_revista.php?oai_iden=oai_revista587)
2. I. Estrada-Bellmann, H. Martinez. 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. Parkinson's disease 2011.
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 neurology vol 67 (No.1) Jan 2010
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. Rodriguez, 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 psrkinson'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