



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS
MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD
INVESTIGACIÓN CLÍNICA EXPERIMENTAL EN SALUD
FARMACOLOGÍA CLÍNICA

DESARROLLO DE TRASTORNOS DEL CONTROL DE IMPULSOS EN PACIENTES CON
ENFERMEDAD DE PARKINSON CON TERAPIA DE REEMPLAZO DOPAMINÉRGICO: ESTUDIO DE
CASOS Y CONTROLES

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
MAESTRO EN FARMACOLOGÍA CLÍNICA

PRESENTA:

MAURICIO IVÁN GARCÍA RUBIO

TUTOR PRINCIPAL:

DR. JOSÉ BARGAS DÍAZ
INSTITUTO DE FISIOLÓGIA CELULAR, UNAM

MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR:

DRA. MARÍA ELISA OTERO CERDEIRA
HOSPITAL ESPAÑOL DE MÉXICO Y UTMON

DR. VÍCTOR HUGO OLMEDO CANCHOLA
SUBDIRECCIÓN DE ESPECIALIZACIONES MÉDICAS, POSGRADO DE MEDICINA, UNAM

CIUDAD UNIVERSITARIA, CDMX. AGOSTO 2020



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Índice

Resumen.....	4
Abreviaturas.....	5
Introducción.....	7
Enfermedad de Parkinson.....	7
Epidemiología.....	7
Etiología.....	9
Factores de riesgo.....	10
Patología.....	11
Manifestaciones clínicas.....	13
Diagnóstico.....	15
Tratamiento.....	18
Trastornos del Control de Impulsos.....	23
Epidemiología.....	24
Factores de riesgo.....	24
Fisiopatología.....	25
Manifestaciones clínicas.....	26
Asociación con la Terapia de Reemplazo Dopaminérgico.....	26
Diagnóstico.....	28
Tratamiento.....	28
Planteamiento del problema.....	29
Pregunta de investigación.....	30
Justificación.....	30
Hipótesis.....	30
Objetivos.....	31
Objetivo general.....	31
Objetivos específicos.....	31
Metodología.....	31
Universo de estudio.....	31
Tamaño de muestra.....	31
Criterios de selección.....	32
Criterios de inclusión de casos.....	32
Criterios de exclusión de casos.....	32

Criterios de inclusión de controles.....	32
Criterios de exclusión de controles.....	32
Variables de estudio.....	32
Propuesta de análisis estadístico	33
Material y métodos.....	33
Resultados.....	34
Prueba t de Student de muestras independientes de variables cuantitativas.	36
Prueba t de Student de muestras independientes. Dosis totales de medicamentos usados en la terapia de reemplazo dopaminérgico (mg/día).	39
Prueba U de Mann-Whitney de muestras independientes. Dosis totales de medicamentos usados en la terapia de reemplazo dopaminérgico (mg/día).	41
Pruebas de Chi cuadrado para variables cualitativas.....	42
Regresión logística binaria general (variables cualitativas y cuantitativas).....	42
Regresión logística variables cuantitativas.	43
Regresión logística variables cualitativas.....	44
Regresión logística de atracones de comida (cualitativa).....	50
Regresión logística de compras compulsivas (cualitativa).....	50
Regresión logística de hipersexualidad (cualitativa).....	51
Regresión logística de ludopatía (cualitativa).....	52
Regresión logística de atracones de comida (cuantitativa).....	53
Regresión logística de compras compulsivas (cuantitativa).....	53
Regresión logística de hipersexualidad (cuantitativa).....	54
Regresión logística de ludopatía (cuantitativa).....	55
Discusión	56
Conclusiones	61
Consideraciones éticas.....	63
Financiamiento del estudio.....	63
Declaración de conflicto de intereses de los investigadores.....	63
Referencias bibliográficas	64

Resumen

La enfermedad de Parkinson (EP) es la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente en el mundo y se caracteriza por la pérdida progresiva de neuronas dopaminérgicas. El diagnóstico de la enfermedad se debe fundamentalmente al interrogatorio y la exploración física. Las opciones farmacológicas se dirigen a restaurar la actividad dopaminérgica, por lo que se dispone de diversas opciones terapéuticas.

El uso crónico de fármacos para el tratamiento de la EP condiciona la aparición de reacciones adversas que dificultan el manejo de las mismas y de la propia enfermedad. Los agonistas dopaminérgicos están relacionados con la presentación de trastornos del control de impulsos (TCI), sin embargo, en nuestro país son escasos los datos de su prevalencia, así como asociación del uso de estos medicamentos con el desarrollo de estas reacciones adversas.

Justificación: En el Hospital Español de México y la Unidad de Trastornos de Movimiento y Neurociencias de México (UTMON), se atienden pacientes con padecimientos neurológicos y trastornos motores como la EP los cuales se encuentran en tratamiento con distintas opciones farmacológicas. Algunos de estos pacientes han desarrollado reacciones adversas debidas al uso de terapia de reemplazo dopaminérgico (TRD) como los TCI, por lo que es necesario identificar los factores de riesgo y la probabilidad de desarrollarlos.

Hipótesis: La presencia de determinados factores de riesgo como el sexo, edad, tiempo de evolución de la enfermedad de Parkinson, tiempo de uso de TRD, dosis de medicamentos, así como puntuación en la escala UPDRS, aumentan la probabilidad de desarrollar trastornos del control de impulsos en pacientes con enfermedad de Parkinson.

Objetivo: Identificar los factores de riesgo que aumentan la probabilidad de desarrollar TCI en pacientes con enfermedad de Parkinson con TRD.

Material y métodos: Se identificarán los factores de riesgo y la probabilidad de desarrollar TCI con EP con TRD a través de un estudio de casos y controles. Los expedientes de los sujetos que se incluirán en el estudio pertenecen al Hospital Español de México y a la Unidad de Trastornos del Movimiento y Neurociencias de México, además se reportarán datos sociodemográficos que se obtengan del análisis de datos.

Palabras clave: enfermedad de Parkinson, dopamina, trastornos del control de impulsos, levodopa, agonistas dopaminérgicos, terapia de reemplazo dopaminérgico, EP, TCI, TRD.

Abreviaturas

AD: agonistas dopaminérgicos

AINES: antiinflamatorios no esteroideos

AMS: atrofia de múltiples sistemas

DBS: estimulación cerebral profunda

DCL: demencia con cuerpos de Lewy

DJ-1: proteína deglicasa DJ-1

DS: desviación estándar

EP: enfermedad de Parkinson

GPI: globo pálido interno

IC_{95%}: intervalos de confianza al 95%

ICOMT: inhibidores de la catecol – O – metiltransferasa

IMAO – B: inhibidores de la monoamino oxidasa B

IPG: generador de impulsos

LC: locus cerúleo

LRRK2: quinasa 2 repetida rica en leucina

MDS: Sociedad de Trastornos del Movimiento

NMDA: N-metil-D-aspartato

OR: *odds ratio*, razón de momios

PET: tomografía por emisión de positrones

PINK1: quinasa putativa 1 inducida por PTEN

PSP: parálisis supranuclear progresiva

REM: movimiento ocular rápido

SNCA: α -sinucleína

RIQ: rangos intercuartiles

SNpc: sustancia nigra pars compacta

SPECT: tomografía computarizada por emisión de fotón único

STN: núcleo subtalámico

TCI: trastornos del control de impulsos

TRD: terapia de reemplazo dopaminérgico

UK-PDSBB: Banco de Cerebros de la Sociedad de la enfermedad de Parkinson del Reino Unido

UPDRS: Escala de Calificación Unificada de la enfermedad de Parkinson

UTMON: Unidad de Trastornos del Movimiento y Neurociencias de México

VMI: núcleo intermedio ventral

VPS35: vacuolar protein sorting 35

Introducción

Enfermedad de Parkinson

Fue descrita por James Parkinson en Inglaterra en el año de 1817, cuando a los 62 años escribió *“An Essay on the Shaking Palsy”* donde describe a la enfermedad como un síndrome motor caracterizado por movimientos temblorosos involuntarios, ahora llamado temblor, una propensión a doblar el tronco hacia adelante y pasar de caminar a un ritmo de carrera, definido ahora como anomalías posturales y bradicinesia.¹ Posteriormente, el neurólogo francés, Jean-Martin Charcot, en 1861 denominó a este síndrome motor como enfermedad de Parkinson, y expandió la descripción clínica al incluir la rigidez como un síntoma motor.^{2,3}

Pasaron más de 100 años desde la descripción original por James Parkinson antes de que se reconociera que los pacientes con EP pierden células de la sustancia nigra, y pasaron 140 años antes de que Carlsson y sus colegas descubrieran la dopamina como neurotransmisor en Lund, Suecia.⁴

Epidemiología

La enfermedad de Parkinson (EP) es la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente después de la enfermedad de Alzheimer y afecta a más de 5 millones de personas en el mundo.⁵ La mayor prevalencia se ha reportado en población caucásica en Europa y América del Norte, también se ha registrado una frecuencia intermedia en población asiática originaria de China y Japón.⁶

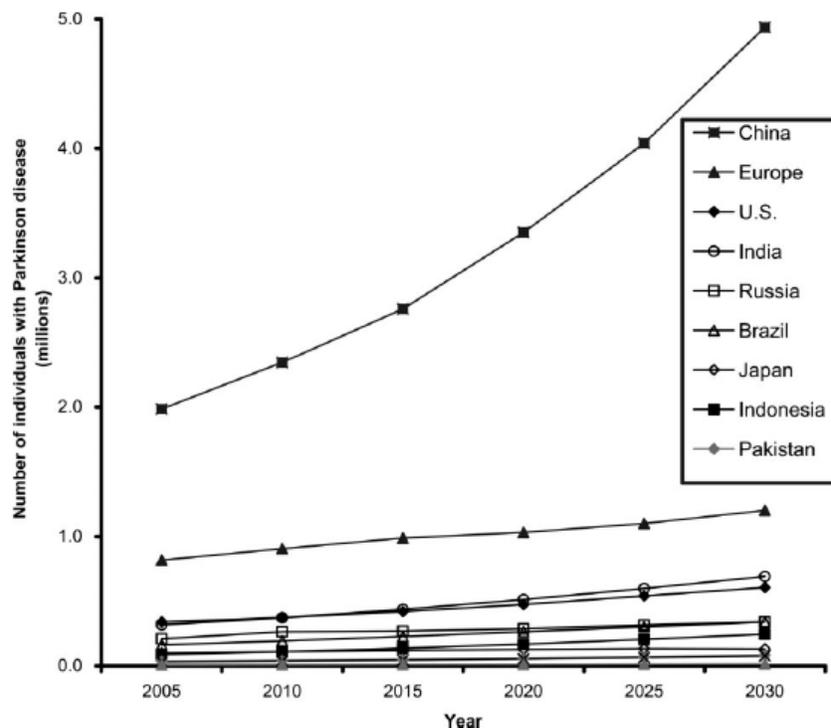


Figura 1. Número proyectado de pacientes mayores de 50 años con enfermedad de Parkinson de 2005 a 2030 (Dorsey et al. 2007)⁷

La prevalencia de la enfermedad es alrededor de 1% en pacientes mayores de 60 años⁸ y del 4% en población adulta mayores a 85 años.² Se calcula que para el año 2030 se duplique el número de pacientes entre 8.7 – 9.3 millones (Figuras 1 y 2).⁷ El riesgo de padecer la enfermedad parece incrementar por la combinación de factores genéticos y ambientales.

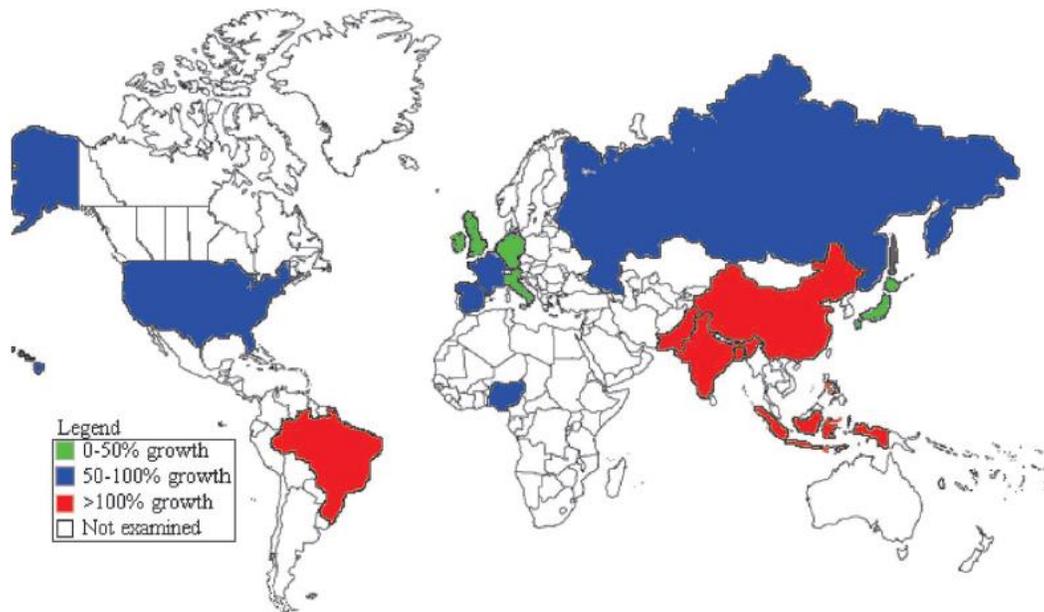


Figura 2. Tasas de crecimiento proyectadas en número de pacientes mayores de 50 años con enfermedad de Parkinson en los principales países de 2005 a 2030 (Dorsey et al. 2007)⁷

De acuerdo con el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez”, se estimó en 2017 que en México la EP ocupa el tercer lugar más frecuente dentro de las enfermedades neurológicas. Este padecimiento se presenta de 150 – 200 casos por 100, 000 habitantes, sin embargo, estas cifras sólo son aproximaciones ya que existe una brecha entre el inicio de la enfermedad y la determinación del diagnóstico.

Es bien sabido que existe un retraso de tiempo entre el inicio de los síntomas de la enfermedad y el momento en el que se diagnostica a la EP.

El estudio DATATOP (*Deprenyl and Tocopherol Antioxidant Therapy of Parkinsonism*) incluyó a 800 sujetos con EP; en esta cohorte, el tiempo medio reportado entre el inicio de los síntomas motores y el diagnóstico fue de 12 meses. Un estudio transversal más reciente realizado en España, con una muestra de 992 pacientes con EP, reportó un tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico de EP de 13.9 ± 12.9 meses. En contraparte, un estudio realizado en Nigeria con 80 sujetos con EP reportó un tiempo entre el inicio de los síntomas

motores y el diagnóstico de EP de 3.6 ± 3.4 meses. En un estudio realizado en México, con 1062 pacientes, el tiempo transcurrido desde el inicio de la sintomatología hasta el establecimiento del diagnóstico fue de 30 meses, es decir, más del doble del tiempo reportado en países desarrollados.⁹

Etiología

La etiología de la EP es desconocida; sin embargo, numerosos factores han sido considerados como posibles causas. Los factores más estudiados son los tóxicos ambientales y los genéticos. Uno de los hallazgos más importantes ha sido el descubrimiento de que la patogénesis de la enfermedad podría estar relacionada con el cúmulo intraneuronal de la proteína α -sinucleína por la incapacidad de las neuronas afectadas para degradarla y procesarla.

En los últimos 20 años, ha habido un progreso sustancial en la identificación de bases genéticas de la EP, especialmente en genes que causan la enfermedad monogénica. Alrededor del 15% de los pacientes con EP tienen antecedentes familiares y del 5 – 10% de pacientes con EP sufren de una forma monogénica de la enfermedad con herencia mendeliana, la mayoría de estos casos son esporádicos con etiología desconocida, posiblemente causada por una asociación de factores de riesgo ambientales y genéticos.¹⁰

Investigaciones en la genética de la EP se enfocaron inicialmente en formas familiares raras de la enfermedad, hoy en día seis genes (α -sinucleína, LRRK2, VPS35, Parkin, PINK1 y DJ-1) han sido definitivamente asociados con modos de herencia autosómica dominante o recesiva (Cuadro 1).¹⁰

Tabla 1. Genes relacionados con la enfermedad de Parkinson

<i>Mutación genética</i>	Herencia	Fenotipo	Patología
<i>SNCA</i>	AD	Parkinsonismo de inicio temprano rápidamente progresivo con demencia, se confunde con DCL y AMS	Cuerpos de Lewy, inclusiones frecuentes de proteína tau, pérdida neuronal en tronco encefálico e hipocampo
<i>Parkin</i>	AR	Parkinsonismo de inicio temprano con curso lento, distonía, hiperreflexia, sensible a levodopa, propenso a discinesias	Pérdida neuronal de SNpc con ausencia de cuerpos de Lewy
<i>PINK1</i>	AR	EP de inicio temprano con psicosis	Presencia de cuerpos de Lewy, pérdida neuronal en SNpc
<i>DJ-1</i>	AR	Parkinsonismo de inicio temprano con temblor, caídas, pobre respuesta a levodopa y demencia	Gran pérdida neuronal en la SN y LC, cuerpos de Lewy difusos incluyendo la corteza
<i>LRRK2</i>	AD	Inicio tardío, EP tremorígena. Causa de EP monogénica más prevalente. Mutación más común G2019S	Pérdida neuronal en SNpc y LC

AD: autosómica dominante; AR: autosómica recesiva; DCL: demencia con cuerpos de Lewy; LC: locus cerúleo, LRRK2: quinasa 2 repetida rica en leucina; AMS: atrofia de múltiples sistemas; EP: enfermedad de Parkinson; SNCA: α -sinucleína, SNpc: sustancia nigra pars compacta.

Factores de riesgo

El sexo está establecido como factor de riesgo, con una proporción hombre-mujer de 3:2 aproximadamente. La etnicidad también constituye un factor de riesgo. En Estados Unidos de América (EUA), la incidencia es mayor en personas con origen hispano, seguido de blancos y asiáticos. La edad es el más grande factor de riesgo para el desarrollo de la EP, la prevalencia y la incidencia aumentan exponencialmente con la edad teniendo un pico después de los 80 años.¹¹ Lo anterior tiene importantes implicaciones en salud pública ya que, con el envejecimiento de la población y el aumento en la esperanza de vida a nivel mundial, el número de personas con EP se espera incremente a más del 50% en el año 2030.^{7,11}

Los factores que incrementan el riesgo, en orden descendente de fuerza de asociación, son exposición a pesticidas, lesiones previas en la cabeza, vivir en zona rural, uso de β -bloqueadores, ocupación agrícola y beber agua de pozo. Como factores que protegen o reducen el riesgo de padecer EP, en orden descendente de asociación, están el fumar tabaco, beber café, uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINES), uso de fármacos bloqueadores del canal de calcio y consumo de alcohol (Figura 3).¹²⁻¹⁴

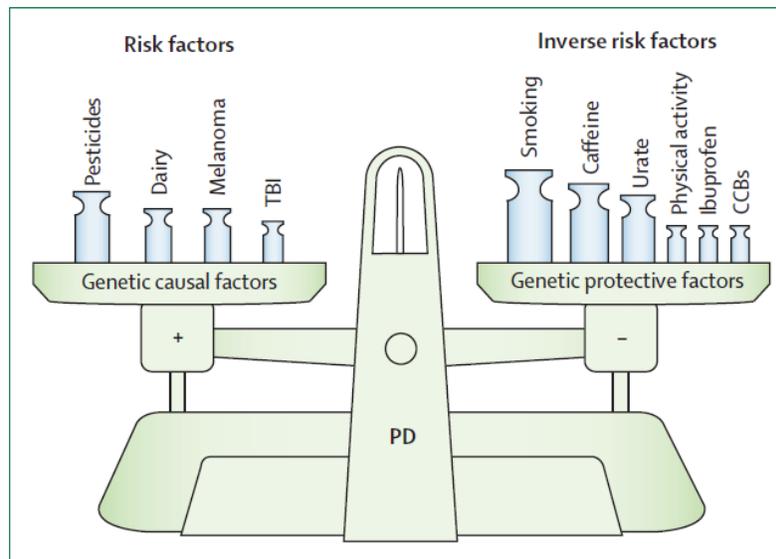


Figura 3. Factores genéticos y ambientales que subyacen a la presentación de la enfermedad de Parkinson (Ascherio y Schwarzschild. 2016)¹²

Patología

Las características patológicas de la EP incluyen la pérdida progresiva de neuronas dopaminérgicas de la sustancia nigra, pars compacta (SNpc), lo que se traduce en una reducción significativa de los niveles de dopamina en el cuerpo estriado y a la presencia de inclusiones proteínicas citoplasmáticas conocidas como cuerpos de Lewy.¹¹ El área más afectada de la SNpc es la parte ventrolateral, la cual contiene neuronas que se proyectan hacia el putamen dorsal del cuerpo estriado. La pérdida neuronal debe ser como mínimo de un 80% para que aparezcan los síntomas de la enfermedad.¹⁵

Hallazgos recientes de la patología confirman que una pérdida moderada de neuronas de la SNpc también se presenta en etapas tempranas de la enfermedad, pero también han proporcionado evidencia de una población de neuronas dopaminérgicas potencialmente recuperables.¹¹

Los cuerpos de Lewy son la “marca” citológica de la EP y contiene α -sinucleína mal plegada, la misma proteína que también se acumula en enfermedades relacionadas como la atrofia de múltiples sistemas (AMS) y la demencia con cuerpos de Lewy (Figura 4).¹

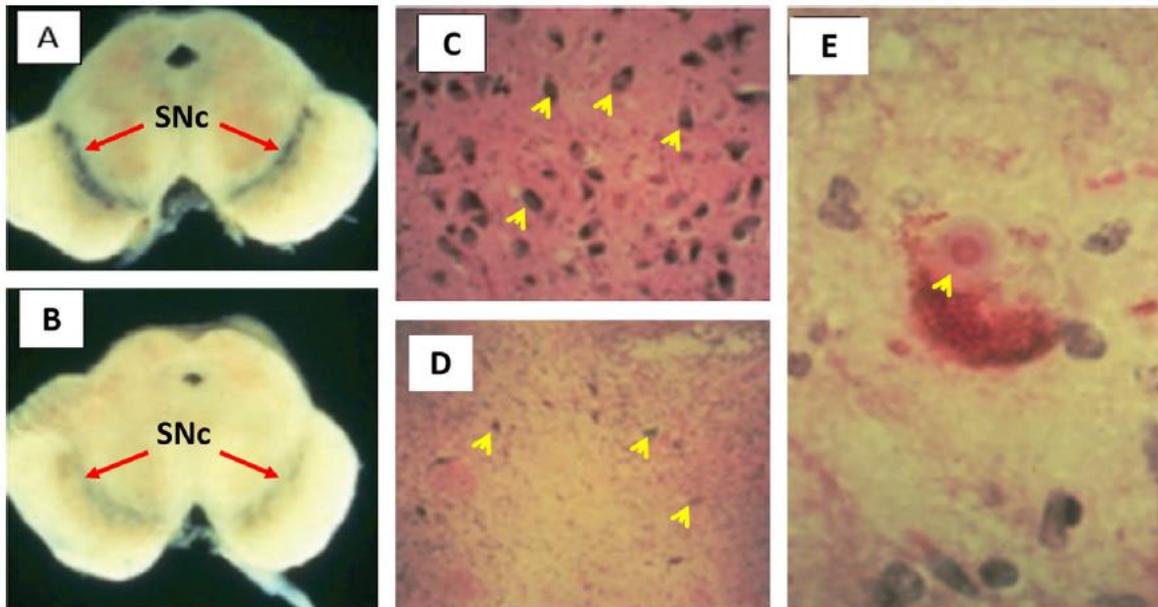


Figura 4. Disminución marcada del pigmento de neuromelanina en la SNpc de un paciente con EP (B) comparado con un control sano (A). Obvia reducción en la densidad de neuronas dopaminérgicas en la SNpc de un pacientes con EP (C) comparado con un control sano (D). Neurona dopaminérgica que contiene un cuerpo de Lewy (E) (Draoui et al. 2020)¹⁶

Braak mapeó a la EP en seis estadios neuropatológicos. En los estadios presintomáticos de la enfermedad (estadios 1 – 2), la inclusión de los cuerpos de Lewy está confinada en la medula oblongada/tegmento pontino y bulbo olfatorio/núcleo olfatorio anterior. Con la progresión de la enfermedad, la sustancia nigra y otros núcleos del mesencéfalo y del cerebro anterior llegan a ser afectados (estadios 3 – 4). Se ha sugerido que los pacientes desarrollan síntomas de la enfermedad en estos estadios. En el último estadio (estadio 5 – 6), el proceso entra a la neocorteza con una amplia variedad de manifestaciones.¹⁷ La progresión de la patología de la sinucleína desde la periferia (sistema nervioso entérico) hacia el tronco encefálico caudal y posteriormente su ascenso rostralmente ha sido bien documentado en muchos estudios que apoyan la hipótesis de Braak. Sin embargo, no todos los pacientes siguen esta progresión por lo que la hipótesis de Braak ha sido cuestionada por muchos científicos.²

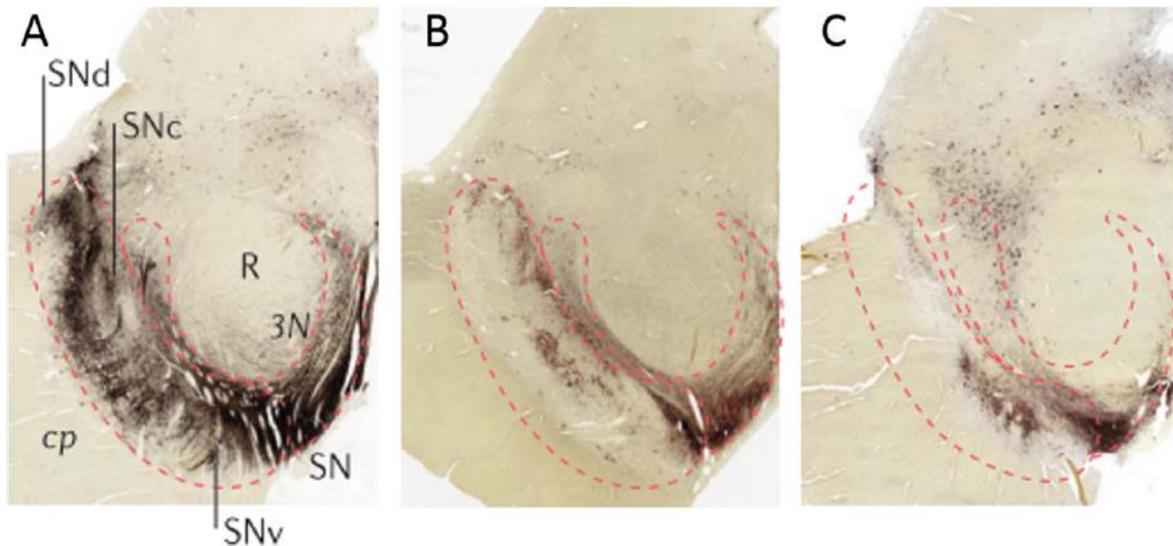


Figura 5. Secciones transversales del mesencéfalo que muestra la evolución de la despigmentación de la SN debido a la degeneración de neuronas dopaminérgicas. A: estadio 1-2, B; estadio 3-4, C: estadio 5-6 de acuerdo con la teoría de Braak. R: núcleo rojo. SNd: parte dorsal de la SNpc. SNv: parte ventral de la SNpc. 3N: nervio craneal III. Cp: pedúnculo cerebral (Draoui et al. 2020)¹⁶

La pérdida de neuronas en la EP también ocurre en muchas otras regiones del cerebro, éstas incluyen al locus cerúleo, núcleo basal de Meynert, núcleo pedúnculopontino, núcleos del rafe, núcleo motor dorsal del vago, amígdala e hipotálamo.¹⁸

Manifestaciones clínicas

Síntomas motores

Hay cuatro síntomas cardinales de la EP: bradicinesia, rigidez, temblor de reposo e inestabilidad postural en etapas avanzadas. En adición, una postura flexionada y el congelamiento (*freezing*) han sido incluidos entre las características clásicas del parkinsonismo, siendo la EP la forma más común (Cuadro 2).⁴

La bradicinesia se define como la lentitud de movimiento la cual puede incluir hipocinesia que es el decremento en la amplitud a medida que los movimientos se perpetúan. La bradicinesia también ocurre en la voz, cara, movimientos axiales y de la marcha, la bradicinesia de las extremidades debe documentarse para establecer el diagnóstico de la EP. La rigidez se juzga por el movimiento pasivo lento de las articulaciones con el paciente en posición relajada y el examinador manipulando las extremidades y el cuello. El temblor de reposo se refiere a un temblor de 4 a 6 Hz en la extremidad completamente en reposo que se suprime durante el inicio del movimiento. La inestabilidad postural ocurre frecuentemente en etapas tardías de la EP, pero su presencia en etapas tempranas de la enfermedad sugiere un diagnóstico alternativo.¹⁹ El *freezing* es una forma de acinesia (pérdida de movimiento) y es uno de los síntomas más discapacitantes de la EP. A pesar de que el *freezing* es una manifestación característica de la EP, esta no ocurre universalmente. Esta manifestación afecta más comúnmente la piernas durante la marcha, pero los brazos y los párpados también están afectados. Típicamente se manifiesta como una incapacidad para moverse de forma repentina y transitoria (usualmente <10 segundos). Lo anterior puede incluir vacilación al inicio de la marcha o una incapacidad repentina cuando se inicia la marcha durante situaciones específicas como girar o caminar por un pasaje estrecho. El *freezing* está asociado con consecuencias clínicas y sociales para los pacientes, en particular, es una causa común de caídas.⁴

Síntomas no motores

Antes de que aparezcan los síntomas motores y el diagnóstico se haya hecho, lo pacientes pueden tener una variedad de síntomas premotores.¹⁷ Estos pueden comenzar tan pronto como 10 años o más antes del diagnóstico y la presentación con síntomas no motores puede retrasar el diagnóstico (Figura 6).²⁰ Los síntomas no motores se pueden dividir en 4 grupos principalmente: 1) neuropsiquiátricos (depresión, ansiedad, apatía, demencia), 2) autonómicos (constipación, hipotensión ortostática, alteraciones urinarias, disfunción eréctil), 3) alteraciones del sueño (insomnio, somnolencia, síndrome de las piernas inquietas), y 4) alteraciones sensoriales (dolor, cambios en el sentido del olfato y visión).²¹

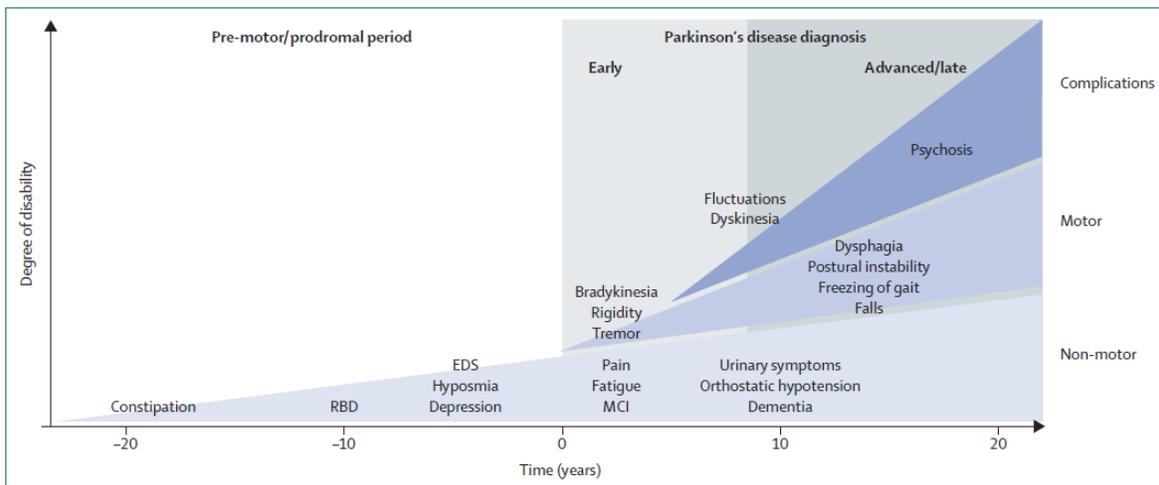


Figura 6. Curso de los síntomas y tiempo de progresión de la enfermedad de Parkinson, (Kalia y Lang. 2015)¹¹

Las anomalías neuropsiquiátricas y cognitivas pueden ser discapacitantes como los síntomas motores. Se ha reportado que la prevalencia de la depresión en pacientes con EP va del 4 – 70% con una media alrededor del 40%. La demencia en EP se ha estimado con una prevalencia de 31%.²²

En cuanto a las alteraciones autonómicas, todas las áreas con función autonómica pueden estar afectadas y se ha reportado que afecta la vida diaria de más del 50% de los pacientes. La hipotensión ortostática afecta de 30 – 40% de pacientes. Entre los síntomas gastrointestinales más comunes se encuentra la constipación la cual ocurre entre el 70 – 80% de los casos y las alteraciones urinarias se presentan en el 60% de pacientes con EP.¹⁷

Las alteraciones del sueño son muy frecuentes entre los pacientes con EP, la somnolencia diurna excesiva se ha encontrado presente en 51% de los casos. La frecuencia clínicamente manifestada entre los pacientes de las alteraciones del sueño REM, va de 27 – 32%.^{17,22}

Los síntomas relacionados a las alteraciones sensoriales son comunes, la pérdida o disminución del sentido del olfato se presenta en al menos 80% de los pacientes y es frecuente que aparezca mucho antes que los síntomas motores. El dolor es reportado del 40 – 85% de los pacientes; las alucinaciones e ilusiones visuales pueden ocurrir en un 40%.^{17,22}

Cuadro 2. Manifestaciones clínicas

Síntomas motores	Síntomas no motores
	Neuropsiquiátricos <ul style="list-style-type: none">• Depresión, ansiedad, apatía, demencia
Síntomas cardinales <ul style="list-style-type: none">• Bradicinesia• Rigidez• Temblor de reposo• Inestabilidad postural	Autonómicos <ul style="list-style-type: none">• Constipación, hipotensión ortostática, alteraciones urinarias, disfunción eréctil
Otros síntomas <ul style="list-style-type: none">• Congelamiento de la marcha• Flexión de la postura	Alteraciones del sueño <ul style="list-style-type: none">• Insomnio, somnolencia, síndrome de las piernas inquietas
	Alteraciones sensoriales <ul style="list-style-type: none">• Dolor, cambios en el sentido del olfato y visión

Diagnóstico

En general, el diagnóstico depende de la pérdida neuronal moderada a grave en la sustancia nigra con la presencia de cuerpos de Lewy en las neuronas que aún no han sido perdidas. Con lo anterior, el diagnóstico está basado en síntomas motores compatibles, sin embargo, es muy importante descartar la presencia de alguna otra patología que emule a la EP como la parálisis supranuclear progresiva (PSP), atrofia de múltiples sistemas (AMS) y degeneración corticobasal.¹¹

Los criterios del Banco de Cerebros de la Sociedad de la enfermedad de Parkinson del Reino Unido (UK-PDSBB) son utilizados en la clínica y en la investigación para establecer el diagnóstico (Cuadro 3). La sensibilidad de sus criterios puede alcanzar el 90%, aunque el estándar de oro es la evaluación neuropatológica y no existen criterios patológicos estándar que sean aceptados para esta enfermedad.¹¹ Un estudio que incluyó a 100 pacientes a quienes se les realizó una biopsia después de establecer el diagnóstico usando estos criterios, se encontró que el 76% de los pacientes cumplieron con los criterios patológicos; cuando los criterios diagnósticos se aplicaron retrospectivamente, la exactitud mejoró a 82%. En un estudio posterior de cerebros de pacientes examinados por neurólogos, la exactitud diagnóstica fue considerablemente mayor (91 – 92%).⁴ En lo que se refiere al error diagnóstico, se ha reportado, mediante confirmación histopatológica, que hasta el 24% de los diagnósticos de EP realizados por neurólogos generales es incorrecto.²³ Por otra parte, se ha descrito que sólo el 8% de los diagnósticos son erróneos cuando los realiza un neurólogo especializado en trastornos del movimiento. El segundo aspecto es el tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas motores y el diagnóstico definitivo de EP. Este tiempo está relacionado con múltiples factores

que incluyen la identificación y percepción de la alteración motora por parte del propio sujeto y la pericia clínica del médico.⁹

Cuadro 3. Criterios Diagnósticos UK-PDSBB

Paso 1: diagnóstico del síndrome parkinsoniano.

Bradicinesia más uno o más de las siguientes características:

- Rigidez muscular
- Temblor en reposo de 4 – 6 Hz
- Inestabilidad postural no causada por disfunción visual primaria, vestibular, cerebelar o propioceptiva

Paso 2: criterios de exclusión para enfermedad de Parkinson.

Uno o más de las siguientes características sugieren un diagnóstico alterno:

- Antecedente de accidentes cerebrales vasculares repetidos con progresión gradual de características parkinsonianas
- Antecedentes de lesiones repetidas en cabeza
- Antecedente de encefalitis definitiva
- Tratamiento neuroléptico al inicio de los síntomas
- Exposición a 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP)
- Respuesta negativa a altas dosis de levodopa (si se excluye malabsorción)
- Remisión sostenida
- Características estrictamente unilaterales después de 3 años.
- Compromiso autonómico severo temprano
- Demencia severa temprana con alteraciones de la memoria, el lenguaje y la praxis.
- Crisis oculogíricas
- Parálisis de la mirada supranuclear
- Signo de Babinski
- Signos cerebelosos
- Presencia de un tumor cerebral o hidrocefalia comunicante en tomografía computarizada o resonancia magnética

Paso 3: criterios positivos prospectivos de apoyo para la enfermedad de Parkinson.

Tres o más de las siguientes características son necesarias para el diagnóstico definitivo de la enfermedad de Parkinson:

- Inicio unilateral
- Temblor en reposo presente
- Enfermedad progresiva
- Asimetría persistente que afecta más el lado de inicio
- Excelente respuesta a levodopa (70 – 100%)
- Corea grave inducida por levodopa
- Respuesta a levodopa por 5 años o más
- Curso clínico de 10 años o más

La Sociedad Internacional de enfermedad de Parkinson y Trastornos del Movimiento, está en continuo trabajo para definir los criterios diagnósticos, cualquier nuevo criterio deberá abordar las manifestaciones no motoras, la ausencia de patología de Lewy o la presencia de patología alternativa en ciertos casos y las

contribuciones genéticas a la enfermedad. Estrategias para desarrollar biomarcadores para el diagnóstico de la EP se encuentran en investigación, especialmente las que permitan el diagnóstico temprano, incluso, antes del inicio de los síntomas motores.¹¹

El diagnóstico de la EP basado en los criterios de la *Movement Disorders Society* (MDS)¹⁹, requieren de un parkinsonismo (bradicinesia, rigidez, temblor de reposo) junto con ambas características de apoyo (incluido un beneficio claro con la terapia dopaminérgica, presencia de discinesias inducidas por levodopa, temblor de reposo observado o documentado, y pérdida olfativa o denervación simpática cardíaca por metaiodobencilguanidina [gammagrafía MIBG] y la ausencia de criterios de exclusión y banderas rojas (Cuadro 4).²⁴

Cuadro 4. Banderas rojas en el diagnóstico de la enfermedad de Parkinson (MDS)

1. Rápida progresión del deterioro de la marcha que requiere uso regular de silla de ruedas dentro de los 5 años de inicio.
2. Ausencia total de la progresión de síntomas o signos motores por 5 o más años a menos que la estabilidad esté relacionada con el tratamiento.
3. Disfunción bulbar temprana, definida como una de disfonía severa, disartria (habla ininteligible la mayor parte del tiempo) o disfagia severa (que requiere pie suave, sonda nasogástrica o alimentación por gastrostomía) dentro de los primeros 5 años de la enfermedad.
4. Disfunción respiratoria inspiratoria definida como estridor inspiratorio diurno o nocturno o suspiros inspiratorios frecuentes.
5. Insuficiencia autonómica grave en los primeros 5 años de enfermedad.
6. Las caídas recurrentes se deben a un deterioro del equilibrio dentro de los 3 años posteriores al inicio.
7. La presencia de anterocollis desproporcionados (de naturaleza distónica) o contracturas de manos o pies dentro de los primeros 10 años.
8. Ausencia de cualquiera de las características no motoras comunes de la enfermedad a pesar de la duración de la enfermedad de 5 años.
9. De lo contrario, los signos del tracto piramidal inexplicables se definen como debilidad piramidal o hiperreflexia patológica clara.
10. Parkinsonismo simétrico bilateral a lo largo del curso de la enfermedad.

Se puede considerar que una persona tiene EP clínicamente establecida (al menos 90% de especificidad) con la presencia de al menos dos criterios de apoyo, ausencia de criterios de exclusión absoluta y sin señales de alerta. La validación de estos criterios clínicos bastante complejos todavía están en curso, pero finalmente, el diagnóstico definitivo de la EP se basa en las características patológicas observadas en un examen de autopsia del cerebro.²⁴

Los marcadores de imagen candidatos incluyen métodos de tomografía por emisión de positrones (PET) o tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) para medir la reducción de las terminales nerviosas dopaminérgicas SNpc que se proyectan al cuerpo estriado. Estas tecnologías de imágenes pueden ayudar a diferenciar la enfermedad de Parkinson con síntomas motores de trastornos sin pérdida de neuronas SNpc, por ejemplo temblor esencial.¹¹

La tomografía computarizada por emisión de un solo fotón de la captación de ioflupano I123 (DaTscan) por el transportador presináptico de dopamina es un marcador de integridad de la vía dopaminérgica nigroestriatal y tiene una alta sensibilidad para detectar su degeneración (Figura 7). Sin embargo, No puede distinguir entre la EP y otras causas de parkinsonismo también asociadas con la degeneración nigroestriatal, que es prácticamente todo el síndrome de parkinsonismo (MSA, PSP, etc.) y, en la mayoría de los casos, el diferencial se reduce a EP versus un síndrome relacionado.¹

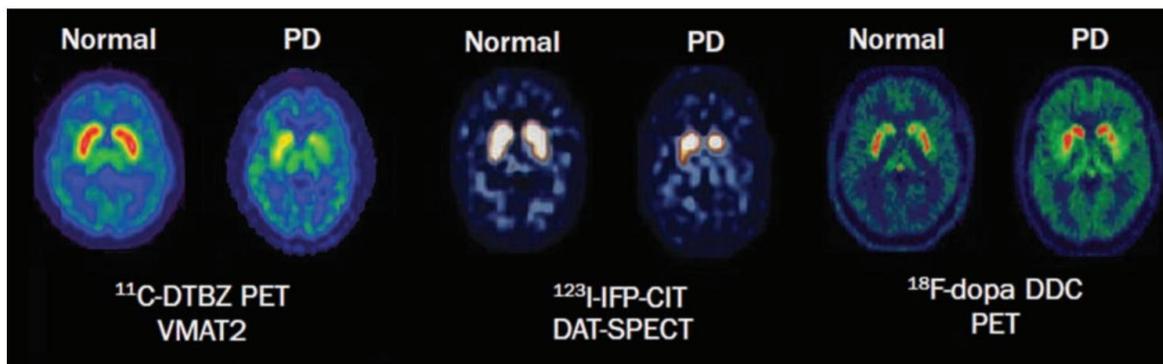


Figura 7. Imagen molecular de la disfunción dopaminérgica en la enfermedad de Parkinson, (Pagano et al. 2016)²⁵

Tratamiento

Actualmente existen diversos tratamientos farmacológicos y no farmacológicos que permiten brindar una mejor calidad de vida, así como un mejor control de las manifestaciones clínicas motoras y no motoras, y aunque en el pasado se colocaron en la terapéutica algunos fármacos como neuroprotectores, no se dispone aún de medicamentos que permitan el retraso o detengan el proceso neurodegenerativo.

El tratamiento de la EP debe de tomar en cuenta el tiempo de inicio y duración de la enfermedad, edad, situación social y el status del paciente, la eficacia de las terapias seleccionadas y el perfil de reacciones adversas en el corto y largo plazo del tratamiento. La terapia debe dirigirse hacia la función motora, autonómica, cognitiva y habilidades de comunicación y síntomas psiquiátricos; además, debería

de apoyar la autosuficiencia en las actividades de la vida diaria y reducir o prevenir la discapacidad o necesidad de apoyo.²⁶

En cuanto a los tipos de terapias se incluyen la farmacoterapia, neurocirugía estereotáxica funcional (estimulación cerebral profunda, DBS) y terapias de apoyo como la fisioterapia, terapia de lenguaje y medidas dietéticas.²⁶ Al iniciar el tratamiento farmacológico, si los síntomas motores son leves pero requieren de terapia, puede utilizarse un inhibidor de la monoamino oxidasa B (IMAO-B) antes de iniciar un tratamiento potente como agonistas dopaminérgicos o levodopa.^{1,27}

Las opciones farmacológicas se dirigen a restaurar la actividad dopaminérgica, por lo que se dispone de diversos grupos terapéuticos entre los que podemos destacar 1) levodopa, 2) agonistas del receptor de dopamina o agonistas dopaminérgicos (AD) como el pramipexol o rotigotina, 3) inhibidores de la monoamino oxidasa B como selegilina y rasagilina, 4) inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa (ICOMT) como entacapone y tolcapone, 5) anticolinérgicos como la benztropina y el trihexifenidilo (Figura 8). En la práctica a la combinación del uso de estos medicamentos se le denomina terapia de reemplazo dopaminérgico (TRD).

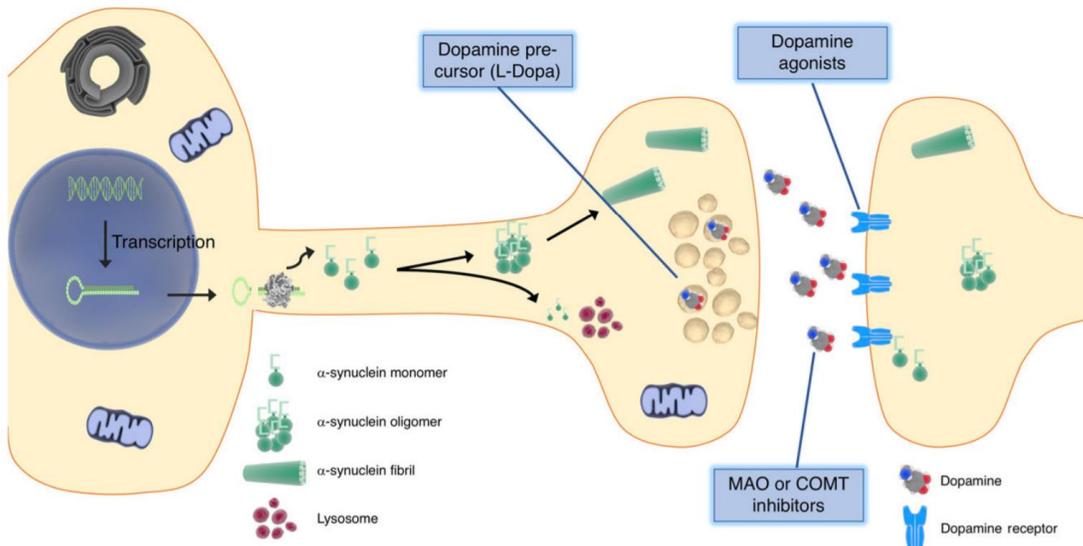


Figura 8. Tratamientos farmacológicos actuales para la enfermedad de Parkinson (O'Hara et al. 2018)²⁸

El descubrimiento del déficit dopaminérgico en los pacientes con EP condujo al desarrollo de medicamentos dirigidos a restaurar la actividad dopaminérgica utilizando levodopa o agonistas del receptor de dopamina. Estos medicamentos mejoran muchos de los síntomas motores de la enfermedad. La levodopa sigue siendo el fármaco más eficaz para el tratamiento de la EP. Es administrada

usualmente con carbidopa, un inhibidor de la descarboxilasa periférica la cual bloquea la conversión periférica de levodopa a dopamina lo que permite una reducción en la dosis y minimizar las reacciones adversas periféricas. Estas reacciones adversas incluyen náuseas, complicaciones motoras como el fenómeno *wearing off*, discinesias y fenómenos *on-off*, confusión, alucinaciones, hipotensión ortostática y alteraciones del sueño.²⁹

El uso crónico de la levodopa se relaciona con la aparición de fluctuaciones motoras y discinesia, que resulta de una sobreestimulación al sistema dopaminérgico. Otra observación común es el empeoramiento temporal de la función motora durante el transcurso del día y de la noche. Estos periodos llamados “*off*” pueden durar horas y reducir la calidad de vida de los pacientes.³⁰

Los agonistas dopaminérgicos imitan el efecto de la dopamina en el receptor de dopamina. Tienen la ventaja sobre la levodopa de no necesitar activación enzimática para que inicie su mecanismo de acción, requieren de una dosificación menos frecuente y provoca menos efectos adversos al ofrecer mayor selectividad al receptor. Ofrecen una alternativa eficaz y segura en sujetos jóvenes y su utilización se asocia a una menor incidencia de complicaciones motoras a 5 años comparado con la levodopa.^{1,31} Desafortunadamente, estos medicamentos no ofrecen el mismo grado de mejoría de síntomas como la levodopa, asimismo, las reacciones adversas como edema periférico, trastornos del control de impulsos (incluyendo juego patológico, compras, trastornos de alimentación e hipersexualidad)^{29,32}, irritación en la piel, psicosis, somnolencia y el síndrome de abstinencia problemático limitan su uso, especialmente en pacientes ancianos. Pueden utilizarse exitosamente para el tratamiento inicial en pacientes especialmente temerosos de la discinesia, en aquellos que desean dosis de medicamentos menos frecuentes y en aquellos que pueden tolerar los efectos secundarios.¹

Los efectos psicotrópicos de los fármacos dopaminérgicos pueden inicialmente representar beneficios para los pacientes con EP, el mejor ejemplo es la llamada “luna de miel” experimentada por la mayoría de los pacientes cuando comienzan la TRD.³³ Los pacientes que entran al periodo de luna de miel, los cambios en el estado de ánimo y el comportamiento reflejan un retorno a la personalidad premórbida de los pacientes.

Los IMAO retardan la descomposición de la dopamina en el cuerpo estriado. La eficacia de estos medicamentos es modesta y pueden ser utilizados en monoterapia en etapas tempranas de la EP.²⁹ La selegilina produce una leve mejoría diaria en los pacientes con EP con fenómenos de *wearing off* y *on-off*. Esta es metabolizada a L-anfetamina y L-metanfetamina lo que puede ocasionar insomnio. Rasagilina es un IMAO de segunda generación que es 10 – 20 veces más potente que la selegilina, no produce metabolitos como anfetaminas y puede administrarse una vez

al día. Ha demostrado su eficacia en el tratamiento conjunto de pacientes con EP con complicaciones motoras.³⁴

Los medicamentos que pertenecen a los ICOMT, inhiben el metabolismo tanto de la levodopa como de la dopamina por lo que prolongan la acción de cada una. Sin embargo, incrementan la probabilidad de generar reacciones adversas inducidas por la levodopa. El entacapone es el ICOMT más utilizado ya que el uso de tolcapone es limitado pues produce toxicidad hepática.^{1,29} Entacapone está disponible su combinación con levodopa/carbidopa, lo cual es una opción más conveniente ya tiene el beneficio de estar en múltiples dosis de levodopa. Los pacientes deben ser advertidos que con el uso de entacapone se puede presentar decoloración benigna de la orina, provocar diarrea la cual es leve y se autolimita y rara vez es grave, además, esta reacción adversa puede retrasarse por semanas e incluso meses después de su inicio.¹

Un enfoque alternativo y complementario ha sido reestablecer el balance entre las entradas dopaminérgicas y colinérgicas en los ganglios basales empleando fármacos anticolinérgicos.²⁹ Fármacos anticolinérgicos como el trihexifenidilo y la benzotropina han sido utilizados para el tratamiento de la EP antes de la introducción de la levodopa y su principal efecto terapéutico es en el temblor y están indicados únicamente en el tratamiento de la EP temprana. Sus principales reacciones adversas son constipación, retención urinaria, empeoramiento del glaucoma de ángulo cerrado y deterioro cognitivo lo que limita su uso en pacientes ancianos.²⁹ La amantadina, es un antagonista del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) con posibles propiedades de agonista dopaminérgico. Además, es un medicamento contra la influenza el cual resultó ser casualmente útil en la EP. Su eficacia es moderada y mejora los síntomas de la EP en pacientes levemente afectados en etapas tempranas y reduce las fluctuaciones motoras en pacientes avanzados. La amantadina modula la liberación de dopamina en las terminales de dopamina en el cuerpo estriado, posee propiedades anticolinérgicas. Al ser utilizado para tratar las discinesias inducidas por levodopa, generalmente se administra de 2 – 3 veces al día. Dentro de las principales reacciones adversas están psicosis, edema, constipación y livedo reticularis.^{1,29,34}

Actualmente es extensa la investigación en el desarrollo de nuevos medicamentos entre los que podemos señalar a los antagonistas del receptor A_{2A} de adenosina y los inhibidores reversibles y altamente selectivos de la MAO-B. Además, se continúa trabajando en nuevas formulaciones de levodopa que permitan un mayor control de la EP.^{29,35}

En pacientes que tienen fluctuaciones motoras refractarias y con temblor discapacitantes mal controlado, la estimulación de estructuras profundas del cerebro ofrece una mejoría significativa. Esta terapia se conoce como estimulación cerebral profunda (DBS: *Deep Brain Stimulation*) y consiste en la colocación de cables delgados que tienen distalmente electrodos estereotácticamente en el

cerebro con las terminaciones más proximales conectadas a cables de extensión que hacen un túnel subcutáneamente a un generador de impulsos (IPG) el cual se coloca bajo la piel de la piel del paciente en la región infraclavicular o intraabdominal (Figura 9).¹

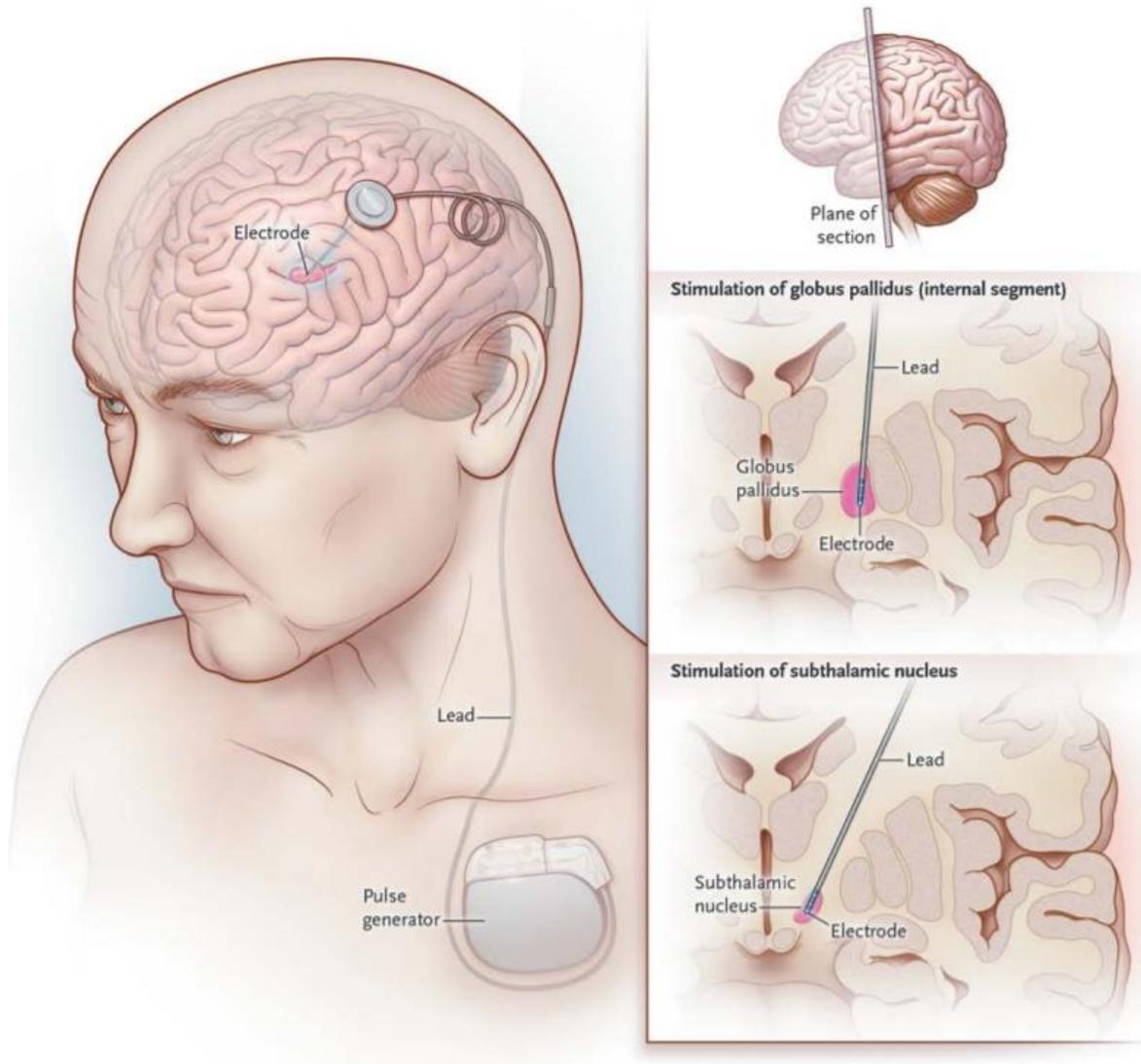


Figura 9. Colocación del electrodo para la estimulación cerebral profunda (DBS) (Okun. 2012)³⁶

El promedio de tiempo del tratamiento quirúrgico va de 10 – 13 años después de establecerse el diagnóstico de EP.¹¹ La estimulación del núcleo intermedio ventral (VMI), núcleo subtalámico (STN) y globo pálido interno (GPi) ha sido desarrollada para el tratamiento de síntomas motores de la EP particularmente después de la ocurrencia de fluctuaciones motoras (STN, GPi) y para el temblor en reposo que es resistente a la farmacoterapia (VIM, STN). Hoy en día, para el temblor de la EP, el STN es el blanco de elección debido a que la bradicinesia y la rigidez se

desarrollarán e incrementarán durante el curso de la enfermedad. La estimulación del GPi principalmente abate la discinesia, pero no permite la reducción en la cantidad de medicamentos (levodopa o agonistas dopaminérgicos), en contraste, la estimulación del SNT frecuentemente conduce a la reducción de la medicación en más del 50%.²⁶

Actualmente se utilizan diferentes escalas para evaluar la progresión de la enfermedad, y como se ha mencionado anteriormente que la EP se compone de síntomas no motores, la escala MDS-UPDRS incluye los aspectos no motores y ha sido ampliamente utilizada para el seguimiento de la EP. Dicha escala se compone de 4 partes, siendo la parte I: aspectos no motores de las experiencias de la vida diaria, parte II: aspectos motores de las experiencias de la vida diaria, parte III: exploración motora y la parte IV: complicaciones motoras. Las 4 partes tienen 5 opciones de respuesta que van del 0 – 4, siendo normal, mínimo, leve, moderado y grave, respectivamente. La MDS-UPDRS se ha propuesto como instrumento de referencia para la evaluación de pacientes con EP, tanto en la práctica clínica como en el ámbito de la investigación.

Trastornos del Control de Impulsos

El DSM V describe los TCI como afecciones que se manifiestan con problemas en el autocontrol del comportamiento y las emociones. Son singulares en el sentido de que se traducen en conductas que violan los derechos de los demás o que llevan al individuo a conflictos importantes frente a las normas de la sociedad o las figuras de autoridad.³⁷ La característica esencial es la dificultad de resistir un impulso, una motivación o una tentación de llevar a cabo un acto perjudicial para la persona o para los demás. Comprende alteraciones del comportamiento sexual (hipersexualidad), ludopatía, compras compulsivas, episodios bulímicos y consumo compulsivo de la medicación.^{38,39} Estos síntomas pueden estar relacionados con una estimulación dopaminérgica aberrante.⁴⁰ Los TCI formales están agrupados en una categoría llamada “TCI no clasificados en otra parte”.³⁹

La hipersexualidad se define como la aparición de una mayor demanda de actividad sexual a la pareja, frecuentación de clubes de alterne, búsqueda y visita de páginas pornográficas de internet, compra de revistas pornográficas, etc.³⁸ El juego patológico o ludopatía es un trastorno psiquiátrico caracterizado por un comportamiento de juego inapropiado, persistente y desadaptativo que tiene repercusiones en la vida familiar, personal y profesional.⁴¹ Las compras compulsivas se caracterizan por realizar gastos desmesurados en la compra de objetos de dudosa utilidad. Es más frecuente en mujeres y la principal consecuencia es la acumulación de objetos inútiles e innecesarios. La compulsión por la comida se caracteriza por excesos incontrolables en la ingesta de alimentos y suele acompañarse de atracones.³⁸

El comportamiento estereotipado o *punding* comprende rituales motores automáticos, sin finalidad, que no se asocia a compulsión, habitualmente relacionado con aficiones previas y que se acompaña de una sensación subjetiva de fascinación y placer: actividades de limpieza, de montar y desmontar objetos, tareas de jardinería, escritura, dibujo o artesanía, etc.³⁸

Dentro de los paseos se incluye la deambulación excesiva, inquietud, acatisia con urgencia de caminar que son aparentemente inútiles para los observadores externos. Por último, la acumulación se caracteriza por la adquisición de una gran cantidad de objetos sin valor los cuales, en algunos casos, pueden conducir a condiciones de vida inseguras o insalubres.⁴²

Epidemiología

Estudios previos han demostrado una prevalencia variable en sus resultados, muy probablemente debido a las diferencias en el diseño de estudio, métodos de evaluación y muestras poblacionales de pacientes con EP (origen étnico, factores ambientales, criterios diagnósticos o sesgos culturales).³³ Sin embargo, aun considerando la prevalencia más baja reportada, ésta sigue siendo más alta que en la población en general.³⁹ La prevalencia descrita de TCI asociado a la EP es del 13 – 26% cuando sólo se incluyen pacientes con EP que estén en tratamiento.⁴³ Sin embargo, esta prevalencia en la EP varía mucho entre las diferentes series publicadas en la literatura. La prevalencia del *punding* va del 14 – 34%.^{38,39,44}

En cuanto a la asociación entre los diferentes subtipos de TCI y el género, la mayor relación entre la ludopatía e hipersexualidad con el género masculino y los atracones de comida y compras compulsivas con el género femenino se ha descrito previamente.^{44,45}

Factores de riesgo

Los factores predisponentes para desarrollar TCI en la EP son el sexo masculino, años de evolución de la enfermedad, el inicio temprano de la enfermedad, formas de predominio rigidoacínético, dosis altas de levodopa, tratamiento con agonistas dopaminérgicos, historia personal o familiar de abuso de sustancias o trastornos afectivos y la personalidad impulsiva.^{38,46}

Se han postulado diversos factores de riesgo que contribuyen a su aparición. Destacan la vulnerabilidad biológica personal, los antecedentes psiquiátricos personales y familiares que cursen con impulsividad, el género masculino, la edad de inicio precoz de la EP y una mayor duración de la EP.⁴⁴

Algunos estudios genéticos han explorado polimorfismos genéticos involucrados en las vías de metabolismo de la dopamina y de los receptores de serotonina y glutamato. Polimorfismos en los genes DRD1 y DRD3, así como las variantes 5HT2AR y GRIN2B han sido asociados con un riesgo incrementado de desarrollar TCI, sin embargo, estos estudios fueron conducidos en muestras pequeñas y se requieren de más investigaciones que validen estos resultados.³³

El uso de fármacos dopaminérgicos es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de TCI en la EP. Los AD actualmente disponibles tienen relativamente una afinidad selectiva para la familia de receptores D2 y, en particular, de los receptores D3 expresados principalmente en el sistema límbico, mientras que la levodopa, a través de su transformación en dopamina, tiene una afinidad equitativa tanto para los receptores D1 y D2. Así, la estimulación selectiva del receptor D3 por los AD en el sistema mesocorticolímbico parece jugar un papel crucial en la emergencia de adicciones conductuales.³³

Fisiopatología

Se ha reportado que la fisiopatología de los TCI involucra sistemas de neurotransmisores específicos, regiones del cerebro y circuitos neuronales. La red neuronal crucial parece ser la vía cortico-estriado-tálamo-cortical y, con respecto al sistema de neurotransmisión de dopamina, parece ser crítico principalmente en la vía mesocorticolímbica para los procesos de recompensa y reforzamiento. Las áreas cerebrales más involucradas incluyen la corteza prefrontal, principalmente las áreas ventromedial y orbitofrontal, las cuales están implicadas en la planeación y juicio; estriado ventral, en particular el núcleo accumbens el cual es crucial para el sistema de recompensa; y la amígdala, conocida por estar implicada en las emociones y respuestas condicionadas.³⁹

La vía dopaminérgica mesocorticolímbica juega un papel clave en el aprendizaje basado en recompensas y la motivación. En condiciones fisiológicas se cree que los nuevos estímulos y los reforzadores naturales inducen la liberación de dopamina fásica dentro del circuito mesolímbico, promoviendo así el aprendizaje asociativo. Sin embargo, en pacientes con EP, la sobreactivación del sistema dopaminérgico mesolímbico puede verse potenciada por exposiciones pulsátiles no fisiológicas a fármacos dopaminérgicos que, a su vez, ejercen efectos de refuerzo que conducen a comportamientos adictivos.³³

En cuanto a la sensibilización mesocorticolímbica del receptor D3, las exposiciones repetidas a la estimulación dopaminérgica pulsátil no fisiológica de los circuitos corticoestriatales motores y no motores denervados se acompañan de un aumento de las respuestas motoras y/o conductuales de los fármacos. Este fenómeno se llama “sensibilización” y desempeña un papel crucial en la aparición de las complicaciones tanto motoras como no motoras encontradas en pacientes con EP que reciben TRD. Los mecanismos neurobiológicos que sustentan dicha sensibilización incluyen cambios plásticos neuronales pre y postsinápticos. La neurodegeneración de las neuronas presinápticas nigroestriatales y mesocorticolímbicas conduce a la pérdida de la capacidad de síntesis, almacenamiento, liberación y recaptación de dopamina, lo que resulta en fluctuaciones estriatales no fisiológicas en las concentraciones de dopamina. Además, la TRD pulsátil induce cambios postsinápticos que favorecen la transducción de señales y la potenciación exagerada a largo plazo.³³

Manifestaciones clínicas

El espectro completo de los comportamientos hiperdopaminérgicos con TRD tienden a incrementar gradualmente en el tiempo. Mientras que en los hombres es más probable que experimenten ludopatía o hipersexualidad, las mujeres están más inclinadas a desarrollar compras compulsivas, cuando están bajo terapia de reemplazo dopaminérgico.³³

Bajo este contexto hay otras condiciones que se pueden presentar en pacientes con EP y que estén bajo tratamiento con levodopa y agonistas dopaminérgicos. Dentro de estos trastornos se pueden mencionar el *punding*, pasear y la acumulación.

Asociación con la Terapia de Reemplazo Dopaminérgico

En estudios que evaluaron la asociaciones de medicamentos junto con las comparaciones con los sujetos de control de la EP, la ludopatía, la hipersexualidad y las compras compulsivas en la EP se asociaron sólidamente con el uso de agonistas de dopamina como clase, pero no con algún agonista específico (Figura 10).⁴⁶

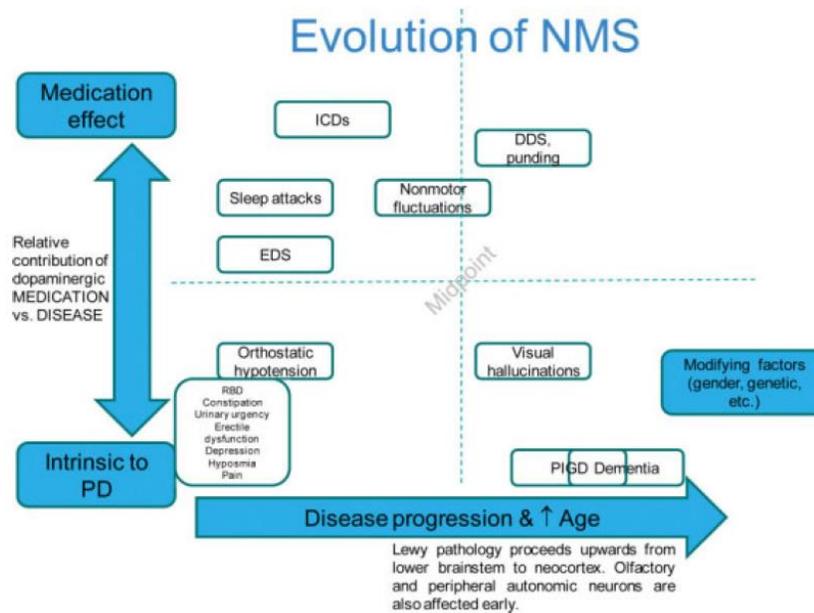


Figura 10. Evolución de los síntomas no motores de la enfermedad de Parkinson (Lim y Lang, 2010)⁴⁷

Los medicamentos dopaminérgicos pueden resultar en estos comportamientos repetitivos a través de interacciones en múltiples niveles, por ejemplo, en subtipos de receptor, sensibilización, en superposición de mecanismos de aprendizaje y recompensa o en grandes procesos de motivación. Los subtipos específicos de receptores de dopamina pueden estar implicados. La disponibilidad del receptor D2

estriatal disminuye en individuos abstinentes que dependen de psicoestimulantes. Los receptores D3 se encuentran predominantemente en regiones límbicas. Las afinidades de unión de los receptores D1 a D3 o D2 difieren entre los agonistas de dopamina. Una serie de casos postuló una asociación de ludopatía con pramipexol, un agonista que prefiere D3, sin embargo, estudios posteriores no han confirmado esta observación. Por el contrario, un estudio de casos y controles de hipersexualidad sugirió una asociación con pramipexol sin relación con la dosis.⁴⁸

En un estudio llevado a cabo en roedores con lesión unilateral de la sustancia negra pars compacta con 6-hidroxidopamina, se demostró que después de la depleción de dopamina, los receptores dopaminérgicos tipo D2 desarrollaban una hipersensibilidad en las neuronas estriatales. Esta hipersensibilidad resulta en una modulación mejorada de corrientes de Ca^{2+} por estos receptores. Se encontró que la modulación del receptor dopaminérgico D3 estaba particularmente mejorada.⁴⁹

Se postula que la sensibilización neuronal, particularmente caracterizada por la hipersensibilidad dopaminérgica mesolímbica a los psicoestimulantes administrados intermitentemente, subyace a la sensibilización conductual (por ejemplo, aumento de las respuestas locomotoras a dosis similares de psicoestimulantes) en el proceso de adicción. En los pacientes con EP con uso compulsivo de medicamentos, la prueba con levodopa se asoció con una liberación excesiva de dopamina estriatal ventral en un estudio con ¹¹C-racloprida PET. Este hallazgo fue sugerido para apoyar la teoría de sensibilización neural. Además, el “deseo” subjetivo, pero no el “gusto” de la levodopa se correlacionó con la liberación ventral de dopamina estriatal, que se sugirió para reflejar una prominencia de incentivos para el uso de levodopa. Del mismo modo, se ha postulado un efecto de “*priming*” de la medicación dopaminérgica pulsátil crónica para subyacer a las discinesias inducidas por medicamentos. La exposición crónica a levodopa en pacientes con EP también puede provocar un efecto de sensibilización; sin embargo, esto no es necesariamente obligatorio para el desarrollo de TCI, ya que estos comportamientos pueden ocurrir en aquellos que toman monoterapia con agonista dopaminérgico.⁴⁸

Los agonistas dopaminérgicos y la levodopa tienen diferentes propiedades farmacológicas lo que puede dar lugar a diferencias en la actividad fásica frente a la tónica. La levodopa se absorbe en la neurona presináptica y se convierte en dopamina. En el cerebro sano o en la etapa temprana de la EP con densidad neuronal presináptica intacta, es probable que la levodopa imite el papel fisiológico de la dopamina, sin embargo, con la pérdida de neuronas dopaminérgicas presinápticas o con dosis excesivas, la levodopa puede convertirse en dopamina fuera de la neurona con la consiguiente pérdida de actividad fisiológica normal. Por lo anterior, las dosis excesivas, dosis apropiadas en el contexto de una densidad neuronal deteriorada o la estimulación del receptor de dopamina postsináptica por los agonistas dopaminérgicos pueden provocar la pérdida del patrón fisiológico normal de la actividad de la dopamina.⁴⁶

En modelos in vitro de microcircuitos depletados de dopamina, el pramipexol ha demostrado ser un agonista dopaminérgico D2 más selectivo en comparación con la rotigotina. Resultados similares se han observado cuando se analiza la selectividad entre el pramipexol y la levodopa, donde ambos fármacos, producen un mayor desempeño en los microcircuitos posterior a estímulos corticales, en comparación con la rotigotina y el ropirinol, lo que sugiere que la levodopa y el pramipexol mejorarán el movimiento en pacientes con EP.⁵⁰

La estimulación de subtipos de receptores específicos de dopamina puede estar asociados con actividad aberrante. Por ejemplo, las afinidades de unión al receptor D3 puede diferir entre los agonistas dopaminérgicos, además de la relación relativa de afinidades de unión de los receptores D3/D1 o D3/2.⁴⁶

Diagnóstico

Debido a que los pacientes no suelen referir a su médico estas conductas, el TCI y el *punding* están infradiagnosticados en la práctica clínica.⁴³ Uno de los problemas a que se enfrenta un médico con respecto a los TCI y el *punding* en la EP es la dificultad que representa, en muchos casos, establecer el diagnóstico. No todos los pacientes son conscientes de su problema, e incluso en ocasiones responden de forma agresiva a las personas de su entorno que intentan convencerles de la necesidad de ayuda médica.³⁸

Se han utilizado varios instrumentos para evaluar los síntomas de los TCI en la EP. Uno es la Entrevista de los Trastornos Impulsivos de Minnesota la cual consulta sobre algunos de los TCI en la EP. Otro es el Cuestionario para los Trastornos Impulsivos-Compulsivos (QUIP) en la EP. Además, el Inventario del Síndrome de Disregulación de Dopamina para el paciente y el cuidador (DDS-PC) se desarrolló como un cuestionario de detección para evaluar la presencia de TCI en la EP. La MDS-UPDRS incluye un solo ítem para el DDS, que cubre ludopatía, comportamientos sexuales, *hobbismo*, *punding*, y el DDS.^{42,51}

Tratamiento

Dada la asociación entre los TCI en la EP y las posibles complicaciones financieras/legales/médicas, la peor calidad de vida y la función, las relaciones interpersonales tensas y la carga del cuidador, y las altas tasas de comorbilidad psiquiátrica, la identificación rápida y el tratamiento de los síntomas son típicamente imperativos.⁵² El manejo de los TCI consiste en la educación del paciente y el cuidador, modificación de la TRD y, en algunos casos, medicamentos psicoactivos. Es esencial identificar a los individuos con TCI activos con un interrogatorio dirigido. Los clínicos deberían discutir la comprensión actual de los riesgos y beneficios y las alternativas al tratamiento farmacológico. Siempre deben involucrar al cónyuge u otros miembros de la familia y garantizar el cumplimiento médico, incluida la protección contra la acumulación y el uso excesivo de medicamentos. Todos los pacientes con TCI deben ser evaluados a fondo para detectar problemas neuropsiquiátricos comórbidos. Para aquellos pacientes cuyo TCI ocurre en el

contexto del tratamiento con agonista dopaminérgico, los comportamientos a menudo se resuelven o mejoran con la reducción de la dosis, el cambio a un agonista diferente o la interrupción del tratamiento con agonista por completo. Por lo tanto, cuando se tolera, la retirada de la medicación a la dosis diaria efectiva más baja de TRD debe considerarse el tratamiento inicial de elección. Los médicos deben disuadir a los pacientes de tomar dosis nocturnas o de "rescate" de agentes dopaminérgicos de acción corta.³⁹ Un estudio reportó en sus resultados clínicos a largo plazo de 15 pacientes con TCI, el 80% de los pacientes interrumpieron o disminuyeron significativamente el tratamiento con agonistas dopaminérgicos, y todos experimentaron una remisión total o parcial de los TCI. Además, no hubo cambios en las puntuaciones motoras de la escala UPDRS a lo largo del tiempo lo que sugiere que muchos TCI pueden ser manejados adecuadamente haciendo cambios en su régimen terapéutico de la EP.⁵³

Cuando una dosis reducida de TRD causa un empeoramiento de la función motora, hay poca evidencia y no hay datos prospectivos para guiar los ajustes posteriores de la medicación. La reducción de la dosis de agonista puede compensarse con aumentos en el tratamiento con levodopa. Sin embargo, esta intervención no siempre es exitosa; algunos pacientes son renuentes a suspender o disminuir el tratamiento con agonista dopaminérgico debido a los beneficios motores o no motores que experimentan cuando toman el medicamento, y no todos los TCI ocurren en el contexto del tratamiento con agonista dopaminérgico.³⁹

Cuando las medidas antes mencionadas no se toleran o no son efectivas, los medicamentos psicoactivos y la psicoterapia proporcionan un tratamiento secundario. El asesoramiento y la terapia cognitivo-conductual pueden ser útiles como un enfoque complementario. Limitar el acceso de un paciente al dinero o a internet puede ayudar a reducir la ludopatía y las compras compulsivas cuando dichos controles son factibles. Los TCI pueden mejorar con el tratamiento de la depresión concomitante, sin embargo, los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina, aunque efectivos en los trastornos obsesivo-compulsivos, tienen un beneficio cuestionable en la TRD, ya que pueden facilitar la transmisión dopaminérgica y podrían empeorar los TCI. Se ha informado que los neurolépticos atípicos como clozapina, risperidona y quetiapina ayudan a controlar los TCI.³⁹

Planteamiento del problema

Se ha demostrado que la EP no solo comprende síntomas motores, sino que comprende un espectro de síntomas no motores que pueden presentarse antes que las alteraciones motoras.

A pesar de que las opciones terapéuticas actuales han brindado una mejoría significativa del espectro clínico de esta enfermedad, no ha sido posible reducir sus reacciones adversas. Se ha estudiado el desarrollo de TCI relacionado a agonistas

dopaminérgicos, sin embargo, existen casos en que también se presentan en pacientes con TRD.

En México, son escasos los estudios sobre el riesgo del desarrollo de TCI y la TRD en pacientes con EP, y las principales investigaciones que se han realizado hasta el momento han sido en sujetos norteamericanos y europeos.

Por lo anterior, es necesario el desarrollo de estudios en nuestro país que permitan conocer la magnitud de este padecimiento en pacientes con EP y que estos permitan generar un mayor conocimiento para el esquema terapéutico y reducir, en la medida de lo posible, la presentación de reacciones adversas.

Pregunta de investigación

¿Cuáles son los factores de riesgo para desarrollar trastornos del control de impulsos en pacientes con enfermedad de Parkinson que reciben terapia de reemplazo dopaminérgico en pacientes del Hospital Español de México y la Unidad de Trastornos del Movimiento y Neurociencias de México?

Justificación

En el Hospital Español de México y la Unidad de Trastornos de Movimiento y Neurociencias de México (UTMON), se atienden pacientes con padecimientos neurológicos y trastornos motores como la enfermedad de Parkinson los cuales se encuentran en tratamiento con distintas opciones farmacológicas. Algunos de estos pacientes han desarrollado reacciones adversas debidos al uso de terapia de reemplazo dopaminérgico como los trastornos del control de impulsos, por lo que es necesario identificar los factores de riesgo y la probabilidad de desarrollarlos.

Hipótesis

La presencia de determinados factores de riesgo como el sexo, edad, tiempo de evolución de la enfermedad de Parkinson, tiempo de uso de terapia de reemplazo dopaminérgico, dosis de medicamentos, así como puntuación en la escala UPDRS, aumentan la probabilidad de desarrollar trastornos del control de impulsos en pacientes con enfermedad de Parkinson.

Objetivos

Objetivo general

Identificar los factores de riesgo que aumentan la probabilidad de desarrollar TCI en pacientes con enfermedad de Parkinson con terapia de reemplazo dopaminérgico.

Objetivos específicos

Estimar la frecuencia de presentación de los TCI.

Determinar la prevalencia de los TCI en la población de estudio.

Identificar características sociodemográficas y clínicas asociados a los TCI.

Estimar los OR para el desarrollo de TCI en la EP.

Metodología

El diseño de estudio correspondió a un estudio de casos y controles, retrospectivo, con base en la recopilación de información de los expedientes clínicos del servicio de neurología del Hospital Español de México y la Unidad de Trastornos del Movimiento y Neurociencias de México.

Universo de estudio

Se analizó información de pacientes con enfermedad de Parkinson atendidos en la consulta externa de neurología del Hospital Español de México y UTMON con sede en la Ciudad de México. Los expedientes de los pacientes cumplieron con los criterios de selección. Se recabaron datos sociodemográficos como edad, sexo, nivel educativo, así como tiempo de inicio de los síntomas, dosis y tiempo de uso de fármacos, y la puntuación de la escala UPDRS.

Tamaño de muestra

Para el cálculo de tamaño de la muestra se utilizó la fórmula para comparación de proporciones de grupos independientes. Se planteó que los enfermos que reciben TRD tienen una prevalencia de TCI del 13%. Se considera un α : 0.05 y un nivel de confianza al 0.95, con una potencia del 80%, para muestras independientes.

$$n = \frac{(p_1q_1 + p_2q_2)(K)}{(p_1 - p_2)^2}$$

$$p1: 0.13 \quad p2: 0.01 \quad K: 7.9$$

$$q1: 0.87 \quad q2: 0.99$$

Con la anterior fórmula se calcularon 67 sujetos con EP que reciben TRD sin TCI y 67 para sujetos con EP que reciben TRD con TCI, dando un total de 134 sujetos.

Criterios de selección

Criterios de inclusión de casos

- Pacientes con diagnóstico de enfermedad de Parkinson de acuerdo con el UK-PDSBB.
- Pacientes en tratamiento con levodopa (levodopa/carbidopa, levodopa/benserazida).
- Pacientes que reciben terapia de reemplazo dopaminérgico.
- Pacientes de 40 a 80 años.
- Pacientes que cuenten con diagnóstico de trastorno del control de impulsos (hipersexualidad, ludopatía, atracones de comida o compras compulsivas) secundaria a la terapia de reemplazo dopaminérgico.

Criterios de exclusión de casos

- Pacientes que cuenten con diagnóstico de trastorno de control de impulsos por una etiología distinta al uso de terapia de reemplazo dopaminérgico.
- Cualquier antecedente de enfermedad neurológica y psiquiátrica diferente a la EP.
- Pacientes que presenten demencia.
- Pacientes que rechacen firmar el consentimiento informado.

Criterios de inclusión de controles

- Pacientes con diagnóstico de enfermedad de Parkinson de acuerdo con el UK-PDSBB.
- Pacientes en tratamiento con levodopa.
- Pacientes con terapia de reemplazo dopaminérgico.
- Pacientes de 40 a 80 años.

Criterios de exclusión de controles

- Pacientes con sospecha diagnóstica de trastornos de control de impulsos.
- Cualquier antecedente de enfermedad neurológica y psiquiátrica diferente a la EP.
- Pacientes que presenten demencia.
- Pacientes que decidan ya no participar en el estudio.

Variables de estudio

Variable	Definición conceptual	Unidad	Tipo de variable
Edad	Edad del paciente	Años	Cuantitativa discreta
Sexo	Sexo de los pacientes	Masculino o femenino	Catégorica binaria
Tiempo de progresión de la EP	Tiempo de diagnóstico de la EP a la actualidad	Años	Cuantitativa discreta

Tiempo con TRD	Tiempo de uso de TRD	Años	Cuantitativa discreta
Dosis de medicamentos	Dosis de cada uno de los medicamentos usados para el tratamiento de la EP	Miligramos totales por día	Cuantitativa continua
TCI	Afecciones que se manifiesta con problemas en el autocontrol del comportamiento y las emociones (hipersexualidad, ludopatía, atracones de comida y compras compulsivas)	Presente o ausente	Catagórica binaria
UPDRS	Puntaje de la sección III, evaluación motora	0 – 132	Cuantitativa discreta

Propuesta de análisis estadístico

El análisis de las variables cuantitativas (edad, tiempo de progresión de la enfermedad de Parkinson, tiempo con terapia de reemplazo dopaminérgico, dosis de medicamentos) y de las variables cualitativas (sexo, TCI, tipo de TCI, UPDRS) se realizó dependiendo del tipo de distribución. La distribución se analizó por métodos mentales y se hicieron pruebas de normalidad Kolmogórov-Smirnov. La distribución de los datos se representa en media (\bar{x}) y desviación estándar (DS) o mediana y rangos intercuartiles (RIQ). Para la comparación de los grupos con distribución normal, se utilizó la prueba *t* de Student de grupos independientes, los datos con libre distribución se analizaron con la prueba U de Mann-Whitney. Además, se determinó la relevancia clínica calculando la razón de momios (OR) y sus intervalos de confianza al 95% (IC_{95%}). Se asignó un valor de $\alpha < 0.05$ y un valor de β de 0.2.

Dado que se utilizaron variables independientes (edad, sexo, dosis de medicamentos, tiempo de evolución de la enfermedad de Parkinson, tiempo de inicio de los trastornos del control de impulsos, puntuación en escala UPDRS) se realizó una regresión logística binaria con el desarrollo o no de los trastornos del control de impulsos.

Para el análisis estadístico se utilizó el software *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versión 24, desarrollado por *International Business Machines Corporation* (IBM).

Material y métodos

Se realizó un estudio de casos y controles. Se recopiló información de los expedientes clínicos de los pacientes. Los expedientes se dividieron en 2 grupos (casos y controles). En el grupo de los casos se incluyeron aquellos con enfermedad de Parkinson, que contaban con TRD, diagnóstico de TCI y que cumplieron con los criterios de inclusión. En el grupo de controles se encuentran los pacientes con enfermedad de Parkinson, TRD y sin diagnóstico de TCI. El diagnóstico de TCI ya

estaba previamente definido, por lo que, en la realización de este estudio, establecer el diagnóstico de TCI no fue un objetivo. Los expedientes que formaron parte del grupo de los controles provienen de la misma fuente que los casos, los cuales se seleccionaron a partir de una muestra aleatoria.

Debido a que se usaron expedientes de pacientes tratados en el servicio de neurología y trastornos del movimiento de ambos centros, se recopilaron expedientes de 5 años a la fecha. La información obtenida de los expedientes clínicos se recabó en una hoja de cálculo de Google que estuvo disponible únicamente para los investigadores en Google Forms donde se pudo cargar la información desde cualquier dispositivo electrónico como laptop, computadora de escritorio o smartphones.

La recolección de información proveniente de expedientes clínicos se hizo de forma confidencial y con previa autorización del Comité de Ética e Investigación del Hospital Español de México, así como por el Archivo Clínico del Hospital Español y la Unidad de Trastornos del Movimiento y Neurociencias de México.

Resultados

El periodo de recolección de datos de los expedientes clínicos se llevó a cabo de mayo a diciembre de 2019. El tamaño de muestra calculado fue de 67 pacientes para cada grupo, sin embargo, se logró la recolección de 80 pacientes para el grupo de casos y 101 pacientes para el grupo de los controles.

En la tabla 1 se presentan los datos sociodemográficos de la población de estudio. Se analizaron las variables de interés por medio de las prueba de normalidad de Kolmogórov-Smirnov y así determinar su distribución, las variables cuantitativas con distribución normal se presentan con media y desviación estándar, las variables cuantitativas con libre distribución se presentan en mediana y rangos intercuartiles, por último, las variables cualitativas se presentan en frecuencias y porcentajes.

En cuanto a las variables años de evolución, tiempo de consumo de levodopa y tiempo de consumo de IMAO, se observan diferencias entre los grupos estadísticamente significativas. Cuando se analizaron estas diferencias, los años de evolución coinciden con lo reportado en la literatura en que los pacientes con más años de evolución de la enfermedad tienden a desarrollar complicaciones propias de la enfermedad y del uso de la TRD entre los que se encuentran los TCI. El tiempo de consumo de levodopa demostró una media de 6.45 años en los casos y 4.33 años en los controles ($p=0.010$), donde es evidente que los casos se han mantenido consumiendo levodopa alrededor de 2 años más que los controles y más adelante se revisarán los datos obtenidos a partir de las dosis. Por último, el tiempo de consumo de IMAO mostró una media de 2.76 años en los casos y 1.65 años en los

controles ($p=0.017$), donde los casos han estado alrededor de 1 año de diferencia expuestos a IMAO respecto a los controles.

En los estadísticos descriptivos de las variables cualitativas como sexo, exposición a tóxicos, ascendencia, lateralidad, antecedentes personales patológicos, así como el consumo de levodopa, IMAO e ICOMT, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los casos y los controles, sin embargo, las variables presentación de la enfermedad ($p=0.001$), consumo de agonistas dopaminérgicos ($p=0.037$) y la presencia de fluctuaciones motoras ($p=0.032$), discinesias ($p=0.021$) y DBS ($p=0.025$) mostraron tener diferencias entre los grupos.

Tabla 1. Descripción de datos sociodemográficos de la población de estudio.

	Casos (n=80)	Controles (n=101)	F	p-valor
Edad (años)*	69.71 (12.622)	69.12 (11.224)	2.126	0.147
Sexo, n (%)				
Masculino	48 (60)	55 (54.5)		
Femenino	32 (40)	46 (45.5)		
Escolaridad, n (%)				
Sin estudios	0 (0)	2 (2)		
Primaria	10 (12.5)	5 (5)		
Secundaria	4 (5)	5 (5)		
Preparatoria	7 (8.8)	17 (16.8)		
Licenciatura	34 (42.5)	43 (42.6)		
Maestría o doctorado	5 (6.3)	7 (6.9)		
Desconocido	20 (25)	22 (21.8)		
Ocupación, n (%)				
Jubilado	22 (27.5)	16 (15.8)		
Hogar	17 (21.3)	19 (18.8)		
Empleado	11 (13.8)	20 (19.8)		
Profesionista	28 (35)	43 (42.6)		
Empresario	2 (2.5)	3 (3)		
Exposición a tóxicos, n (%)				
Agua de pozo	12 (15)	19 (18.8)		
Pesticidas	3 (3.8)	6 (5.9)		
Solventes	3 (3.8)	6 (5.9)		
Óleo	4 (5)	5 (5)		
Metales	0 (0)	2 (2)		
Ascendencia, n (%)				
Americana	1 (1.39)	1 (1)		
Árabe	0 (0)	1 (1)		
Española	22 (27.5)	19 (18.8)		
Francesa	2 (2.5)	0 (0)		
Judía	4 (5)	5 (55.6)		
Libanesa	1 (1.3)	0 (0)		
Mexicana	50 (62.5)	75 (74.3)		

Lateralidad, n (%)				
Diestro	80 (100)	97 (96)		
Zurdo	0 (0)	3 (3)		
Ambidiestro	0 (0)	1 (1)		
Presentación de la EP, n (%)				
Tremorígeno	41 (51.3)	78 (77.2)		
Rigidoacínético	33 (41.3)	21 (20.8)		
Mixto	6 (7.5)	2 (2)		
APP, n (%)				
HAS	37 (46.3)	57 (56.4)		
DM	7 (8.8)	13 (12.9)		
Dislipidemia	8 (10)	18 (17.8)		
Hipotiroidismo	4 (5)	12 (11.9)		
Edad en el diagnóstico*	68.15 (10.789)	58.68 (11.848)	0.649	0.421
Años de evolución**	6 (3;11)	4 (2;8)	3.605	0.059
Consumo de TRD, n (%)				
Levodopa	74 (92.5)	85 (84.2)		
AD	72 (90)	54 (53.5)		
IMAO	53 (66.3)	66 (65.3)		
ICOMT	9 (11.3)	5 (5)		
Dosis de medicamentos (mg/día)*				
Levodopa	546.72 (391.4)	447 (538.70)	0.176	0.170
AD	2.45 (2.85)	1.194 (1.685)	19.444	0.001*
<i>Pramipexol</i>	1.17 (1.137)	0.943 (1.000)	2.360	0.144
<i>Rotigotina</i>	1.43 (2.704)	0.55 (1.652)	29.995	0.013*
<i>Ropirinol</i>	0.19 (1.677)	0 (0.000)	5.188	0.262
IMAO	2.29 (3.251)	2.47 (3.046)	0.003	0.694
<i>Rasagilina</i>	0.396 (0.508)	0.255 (0.427)	13.531	0.047*
<i>Selegilina</i>	1.89 (3.439)	2.217 (3.199)	0.003	0.509
ICOMT	115 (365.299)	0 (0;0)	13.916	0.066
Tiempo de consumo (años)**				
Levodopa	6.45 (6.211)	4.33 (4.819)	1.856	0.010
AD	3.73 (4.603)	2.94 (4.032)	0.260	0.224
IMAO	2.76 (3.852)	1.65 (2.295)	17.808	0.025*
ICOMT	0.95 (3.105)	0.40 (2.236)	7.013	0.181
Fluctuaciones motoras				
	37 (46.3)	31 (30.7)		
Discinesias				
	29 (36.3)	21 (20.8)		
UPDRS**				
	25 (18.5;28)	25 (19;28)	0.154	0.695
Hoehn-Yahr**				
	2 (2;3)	2 (2;3)	0.626	0.430
DBS				
	13 (16.3)	6 (5.9)		

* Variables con distribución normal (DN); se presentan en media (\bar{x}) y desviación estándar (DS).

** Variables con libre distribución (LD); se presentan en mediana y percentiles 25 y 75.

Para determinar la distribución de las variables se realizó la prueba de Kolmogórov-Smirnov.

EP: enfermedad de Parkinson. AD: agonistas dopaminérgicos. IMAO: inhibidores de la monoamino oxidasa. ICOM: inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa.

Prueba t de Student de muestras independientes de variables cuantitativas.

Se realizó la comparación de medias de 2 grupos (casos y controles) a través de la prueba t de Student para muestras independientes de las variables cuantitativas con

distribución normal. Al realizar la prueba podemos observar que las características basales de la población son iguales entre ambos grupos, es decir, edad, edad en el diagnóstico, tiempo de consumo de agonistas dopaminérgicos, puntaje de UPDRS III y Hoehn-Yahr y las varianzas no son diferentes.

En cuanto a las variables años de evolución, tiempo de consumo de levodopa y tiempo de consumo de IMAO se observa que las diferencias de medias entre los grupos son reales o estadísticamente significativas y las varianzas no son diferentes entre los años de evolución y el tiempo de consumo de levodopa.

Estadísticas de grupo

	Casos y Controles	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
Edad	Control	101	69.12	11.224	1.117
	Caso	80	69.71	12.622	1.411
Años de evolución	Control	101	5.53	4.793	.477
	Caso	80	7.75	6.249	.699
Edad en el diagnóstico	Control	101	63.58	11.385	1.133
	Caso	80	61.96	13.386	1.497
Tiempo de consumo levodopa (años)	Control	101	4.33	4.819	.480
	Caso	80	6.45	6.211	.694
Tiempo de consumo AD (años)	Control	101	2.94	4.032	.401
	Caso	80	3.73	4.603	.515
Tiempo de consumo IMAO (años)	Control	101	1.65	2.295	.228
	Caso	80	2.76	3.852	.431
Tiempo de consumo ICOMT (años)	Control	101	.40	2.236	.223
	Caso	80	.95	3.105	.347
UPDRS III	Control	101	23.51	6.307	.628
	Caso	80	23.20	6.028	.674
Hoehn-Yahr	Control	101	2.465	.9117	.0907
	Caso	80	2.481	.8548	.0956

Prueba de muestras independientes

Prueba de Levene
de igualdad de
varianzas

prueba t para la igualdad de medias

		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
									Inferior	Superior
Edad	Se asumen varianzas iguales	2.126	.147	-.334	179	.738	-.594	1.775	-4.097	2.910
	No se asumen varianzas iguales			-.330	159.517	.742	-.594	1.800	-4.148	2.961
Años de evolución	Se asumen varianzas iguales	3.605	.059	-2.699	179	.008	-2.215	.821	-3.835	-.596
	No se asumen varianzas iguales			-2.619	144.915	.010	-2.215	.846	-3.887	-.543
Edad en el diagnóstico	Se asumen varianzas iguales	1.955	.164	.880	179	.380	1.622	1.842	-2.014	5.257
	No se asumen varianzas iguales			.864	155.216	.389	1.622	1.877	-2.086	5.329
Tiempo de consumo levodopa (años)	Se asumen varianzas iguales	1.856	.175	-2.590	179	.010	-2.123	.820	-3.741	-.506
	No se asumen varianzas iguales			-2.516	146.059	.013	-2.123	.844	-3.791	-.455
Tiempo de consumo AD (años)	Se asumen varianzas iguales	.260	.611	-1.221	179	.224	-.784	.643	-2.052	.484
	No se asumen varianzas iguales			-1.202	158.073	.231	-.784	.653	-2.073	.504
Tiempo de consumo IMAO (años)	Se asumen varianzas iguales	17.808	.000	-2.405	179	.017	-1.109	.461	-2.019	-.199
	No se asumen varianzas iguales			-2.275	122.050	.025	-1.109	.488	-2.074	-.144
Tiempo de consumo ICOMT (años)	Se asumen varianzas iguales	7.013	.009	-1.394	179	.165	-.554	.397	-1.338	.230
	No se asumen varianzas iguales			-1.343	138.745	.181	-.554	.412	-1.369	.261
UPDRS III	Se asumen varianzas iguales	.154	.695	.340	179	.734	.315	.926	-1.512	2.142
	No se asumen varianzas iguales			.342	172.768	.733	.315	.921	-1.503	2.132
Hoehn-Yahr	Se asumen varianzas iguales	.626	.430	-.120	179	.905	-.0159	.1328	-.2779	.2461
	No se asumen varianzas iguales			-.121	173.945	.904	-.0159	.1318	-.2760	.2442

Prueba t de Student de muestras independientes. Dosis totales de medicamentos usados en la terapia de reemplazo dopaminérgico (mg/día).

Posteriormente se realizó la prueba t de Student para muestras independientes de las dosis totales de los medicamentos utilizados en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson (TRD), se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en cuanto a la dosis total del consumo de agonistas dopaminérgicos (rotigotina) e IMAO (rasagilina), además, las varianzas no eran iguales entre los grupos.

Estadísticas de grupo

	Casos y Controles	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
Levodopa (dosis total)	Control	101	447.89	538.707	53.603
	Caso	80	546.72	391.472	43.768
Pramipexol (dosis total)	Control	101	.94307	1.000863	.099590
	Caso	80	1.17656	1.137795	.127209
Rotigotina (dosis total)	Control	101	.55	1.652	.164
	Caso	80	1.43	2.704	.302
Ropirinol (dosis total)	Control	101	.00	.000	.000
	Caso	80	.19	1.677	.188
Rasagilina (dosis total)	Control	101	.2550	.42717	.04251
	Caso	80	.3969	.50893	.05690
Selegilina (dosis total)	Control	101	2.2178	3.19954	.31837
	Caso	80	1.8906	3.43908	.38450
Entacapone (dosis total)	Control	101	38.12	180.990	18.009
	Caso	80	115.00	365.299	40.842

Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene de igualdad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
									Inferior	Superior
Levodopa (dosis total)	Se asumen varianzas iguales	.176	.675	-1.378	179	.170	-98.828	71.742	-240.396	42.741
	No se asumen varianzas iguales			-1.428	177.768	.155	-98.828	69.202	-235.391	37.736
Pramipexol (dosis total)	Se asumen varianzas iguales	2.360	.126	-1.467	179	.144	-.233493	.159170	-.547583	.080597
	No se asumen varianzas iguales			-1.445	158.483	.150	-.233493	.161556	-.552573	.085587
Rotigotina (dosis total)	Se asumen varianzas iguales	29.995	.000	-2.668	179	.008	-.871	.326	-1.514	-.227
	No se asumen varianzas iguales			-2.530	124.062	.013	-.871	.344	-1.552	-.189
Ropirinol (dosis total)	Se asumen varianzas iguales	5.188	.024	-1.124	179	.262	-.188	.167	-.517	.142
	No se asumen varianzas iguales			-1.000	79.000	.320	-.188	.188	-.561	.186
Rasagilina (dosis total)	Se asumen varianzas iguales	13.531	.000	-2.039	179	.043	-.14192	.06960	-.27927	-.00458
	No se asumen varianzas iguales			-1.998	153.907	.047	-.14192	.07102	-.28223	-.00162
Selegilina (dosis total)	Se asumen varianzas iguales	.003	.960	.661	179	.509	.32720	.49502	-.64962	1.30402
	No se asumen varianzas iguales			.655	163.677	.513	.32720	.49920	-.65850	1.31289
Entacapone (dosis total)	Se asumen varianzas iguales	13.916	.000	-1.849	179	.066	-76.881	41.584	-158.939	5.177
	No se asumen varianzas iguales			-1.722	109.439	.088	-76.881	44.636	-165.344	11.582

Prueba U de Mann-Whitney de muestras independientes. Dosis totales de medicamentos usados en la terapia de reemplazo dopaminérgico (mg/día).

En cuanto a pruebas no paramétricas de muestras independientes, se realizó una prueba de U de Mann-Whitney para las mismas variables donde la dosis total diaria de levodopa y rotigotina es estadísticamente significativa entre los grupos, se rechaza la hipótesis nula y aceptamos la hipótesis alternativa de que si hay diferencias entre las dosis administradas entre los grupos.

Resumen de prueba de hipótesis

	Hipótesis nula	Prueba	Sig.	Decisión
1	La distribución de Levodopa (dosis total) es la misma entre las categorías de Casos y Controles.	Prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes	.030	Rechazar la hipótesis nula.
2	La distribución de Pramipexol (dosis total) es la misma entre las categorías de Casos y Controles.	Prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes	.156	Retener la hipótesis nula.
3	La distribución de Rotigotina (dosis total) es la misma entre las categorías de Casos y Controles.	Prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes	.014	Rechazar la hipótesis nula.
4	La distribución de Ropirinol (dosis total) es la misma entre las categorías de Casos y Controles.	Prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes	.261	Retener la hipótesis nula.
5	La distribución de Rasagilina (dosis total) es la misma entre las categorías de Casos y Controles.	Prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes	.064	Retener la hipótesis nula.
6	La distribución de Selegilina (dosis total) es la misma entre las categorías de Casos y Controles.	Prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes	.214	Retener la hipótesis nula.
7	La distribución de Entacapone (dosis total) es la misma entre las categorías de Casos y Controles.	Prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes	.105	Retener la hipótesis nula.

Se muestran significaciones asintóticas. El nivel de significación es de .05.

Pruebas de Chi cuadrado para variables cualitativas.

Para realizar el análisis estadístico de las variables cualitativas, se realizó la prueba χ^2 de Pearson y se pudo identificar que el estado basal entre los grupos es similar, por ejemplo, sexo, exposición a tóxicos, lateralidad y antecedentes personales patológicos. Al observar las variables presentación de la enfermedad, consumo de agonistas dopaminérgicos, fluctuación motora, discinesias y DBS, todas ellas son estadísticamente significativas y asumimos que las diferencias entre los casos y controles son reales.

Pruebas de chi-cuadrado

		Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Sexo	χ^2 de Pearson	.560	1	.454
Exposición a tóxicos	χ^2 de Pearson	2.210	1	.137
Ascendencia	χ^2 de Pearson	2.888	6	0.089
Lateralidad	χ^2 de Pearson	3.240	2	.198
APP	χ^2 de Pearson	2.704	1	.100
Presentación de la enfermedad	χ^2 de Pearson	13.922	2	.001
Consumo de levodopa	χ^2 de Pearson	2.909	1	.088
Consumo de AD	χ^2 de Pearson	28.169	1	.000
Consumo de IMAO	χ^2 de Pearson	.016	1	.899
Consumo ICOMT	χ^2 de Pearson	2.482	1	.115
Fluctuación motora	χ^2 de Pearson	4.606	1	.032
Discinesias	χ^2 de Pearson	5.335	1	.021
DBS	χ^2 de Pearson	5.050	1	.025

Regresión logística binaria general (variables cualitativas y cuantitativas).

En cuanto al análisis multivariado de los datos, ya que la variable de desenlace es el desarrollo o no de trastornos del control de impulsos y el objetivo del estudio es identificar los factores que podrían estar relacionados con el desarrollo de estos trastornos, se realizó una regresión logística, así como el cálculo de la razón de momios (OR) con sus respectivos intervalos de confianza al 95%.

A continuación, se presentan los estadísticos para la variable de desenlace “Casos y controles”. Se puede observar que las variables que son estadísticamente significativas son la exposición a tóxicos, ascendencia, presentación de la EP y el consumo de agonistas dopaminérgicos.

Variables en la ecuación

	B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95% C.I. para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Paso 1 ^a								
Edad	.001	.021	.002	1	.968	1.001	.960	1.044
Sexo	-.185	.416	.197	1	.657	.831	.368	1.878
¿Exposición a tóxicos?	-1.074	.440	5.962	1	.015	.342	.144	.809
Mexicano	-1.988	.585	11.545	1	.001	.137	.044	.431
Lateralidad	-20.941	14237.481	.000	1	.999	.000	.000	.
APP	-.396	.454	.761	1	.383	.673	.276	1.639
Años de evolución	.060	.041	2.141	1	.143	1.062	.980	1.151
Presentación de la enfermedad de Parkinson	1.243	.394	9.969	1	.002	3.465	1.602	7.493
Levodopa	.821	.729	1.270	1	.260	2.273	.545	9.481
Agonistas dopaminérgicos	3.366	.625	29.048	1	.000	28.969	8.517	98.532
IMAO	1.064	.461	5.321	1	.021	2.899	1.173	7.162
Entacapone	.002	.841	.000	1	.998	1.002	.193	5.203
Fluctuación motora	.513	.533	.926	1	.336	1.670	.587	4.750
Discinesias	-.469	.581	.653	1	.419	.626	.201	1.952
DBS	1.187	.702	2.864	1	.091	3.278	.829	12.965
UPDRS III	-.078	.045	3.041	1	.081	.925	.847	1.010
Hoehn-Yahr	.180	.318	.319	1	.572	1.197	.642	2.234
Constante	-1.775	1.702	1.087	1	.297	.170		

a. Variables especificadas en el paso 1: Edad , Sexo, ¿Exposición a tóxicos?, Mexicano, Lateralidad, APP, Años de evolución, Presentación de la enfermedad de Parkinson, Levodopa, Agonistas dopaminérgicos, IMAO, Entacapone, Fluctuación motora, Discinesias , DBS, UPDRS III, Hoehn-Yahr.

Regresión logística variables cuantitativas.

Ahora bien, al analizar en la regresión únicamente las variables cuantitativas, las variable años de evolución, dosis total de pramipexol, dosis total de rotigotina y dosis total de rasagilina son estadísticamente significativas. Y los OR se interpretan de la siguiente manera, por cada 0.07 años de evolución adicionales en los pacientes, la probabilidad de desarrollar TCI es de 7.2%; por cada 0.5 mg que se aumenten a la dosis de pramipexol, la probabilidad de desarrollar TCI es de 65%; por cada 0.3 mg que se aumenten a la dosis de rotigotina, la probabilidad de desarrollar TCI es de 37%, por último, por cada 0.9 mg que se aumenten a la dosis de rasagilina, la

probabilidad de desarrollar TCI es de 159% o 2.5 veces más que a las personas a quienes no se aumente la dosis.

Variables en la ecuación

	B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95% C.I. para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Paso 1 ^a Años de evolución	.070	.034	4.302	1	.038	1.072	1.004	1.145
Levodopa (dosis total)	.000	.000	1.615	1	.204	1.000	1.000	1.001
Pramipexol (dosis total)	.501	.182	7.620	1	.006	1.651	1.156	2.357
Rotigotina (dosis total)	.315	.088	12.858	1	.000	1.371	1.154	1.629
Ropirinol (dosis total)	1.475	2679.531	.000	1	1.000	4.372	.000	.
Rasagilina (dosis total)	.954	.414	5.303	1	.021	2.597	1.153	5.852
Selegilina (dosis total)	.105	.059	3.158	1	.076	1.111	.989	1.247
Entacapone (dosis total)	.000	.001	.125	1	.724	1.000	.999	1.002
Constante	-2.295	.511	20.165	1	.000	.101		

a. Variables especificadas en el paso 1: Años de evolución, Levodopa (dosis total), Pramipexol (dosis total), Rotigotina (dosis total), Ropirinol (dosis total), Rasagilina (dosis total), Selegilina (dosis total), Entacapone (dosis total).

Regresión logística variables cualitativas.

Al momento de realizarse la regresión logística con las variables cualitativas, se detectó que las variables exposición a tóxicos (agua de pozo, solventes, oleo, metales pesados), ascendencia, presentación de la enfermedad (tremorígena) y uso de agonistas dopaminérgicos son estadísticamente significativas. El análisis de los OR son los siguientes: el no estar expuesto a tóxicos disminuye en 58.3% la probabilidad de desarrollar TCI, el ser mexicano disminuye en 72.5% la probabilidad de desarrollar TCI, la presentación de la enfermedad tremorígena disminuye en 87.3% la probabilidad de desarrollar TCI, por último, el consumir agonistas dopaminérgicos aumenta la probabilidad de desarrollar TCI en 250% o 2.5 veces más en comparación con los pacientes que no consumen agonistas dopaminérgicos.

Variables en la ecuación

	B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95% C.I. para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Paso 1ª ¿Exposición a tóxicos?	-1.065	.427	6.227	1	.013	.345	.149	.796
¿Fuma?	.306	.468	.426	1	.514	1.358	.542	3.401
Mexicano	-1.664	.500	11.066	1	.001	.189	.071	.505
APP	-.202	.404	.251	1	.616	.817	.370	1.803
Presentación de la enfermedad de Parkinson	1.190	.365	10.630	1	.001	3.286	1.607	6.719
Levodopa	1.018	.653	2.427	1	.119	2.766	.769	9.952
Agonistas dopaminérgicos	3.124	.575	29.540	1	.000	22.744	7.372	70.176
IMAO	.984	.429	5.264	1	.022	2.675	1.154	6.201
Fluctuación motora	.566	.509	1.240	1	.266	1.762	.650	4.774
Discinesias	-.268	.557	.232	1	.630	.765	.257	2.279
DBS	1.328	.647	4.216	1	.040	3.773	1.062	13.404
Constante	-3.280	.898	13.331	1	.000	.038		

a. Variables especificadas en el paso 1: ¿Exposición a tóxicos?, ¿Fuma?, Mexicano, APP, Presentación de la enfermedad de Parkinson, Levodopa, Agonistas dopaminérgicos, IMAO, Fluctuación motora, Discinesias, DBS.

Tabla 2. Descripción de la frecuencia y porcentaje general de los TCI en la población de estudio.

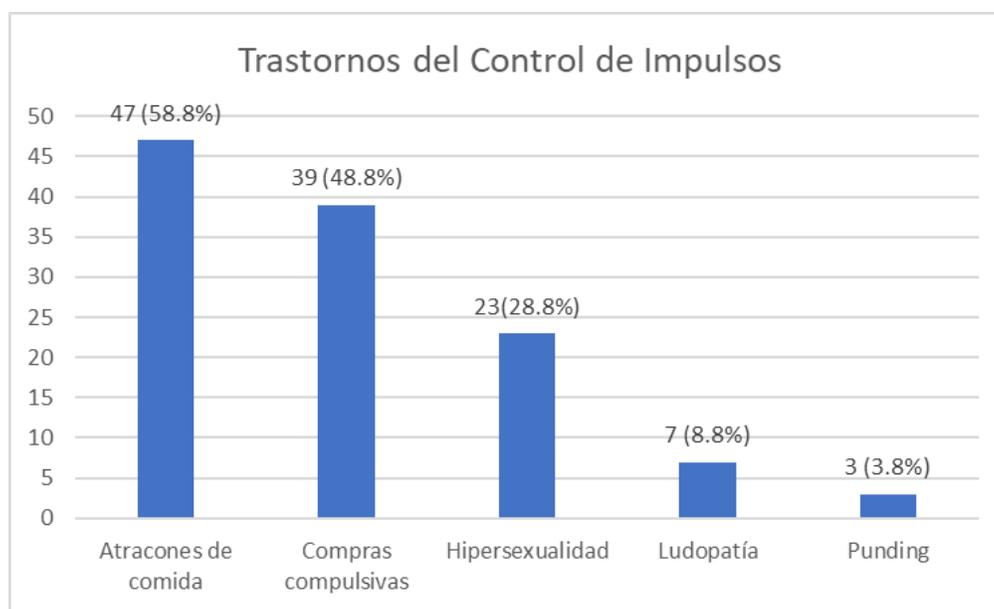


Tabla 3. Descripción de la frecuencia y porcentaje de presentación de 1 TCI en la población de estudio.

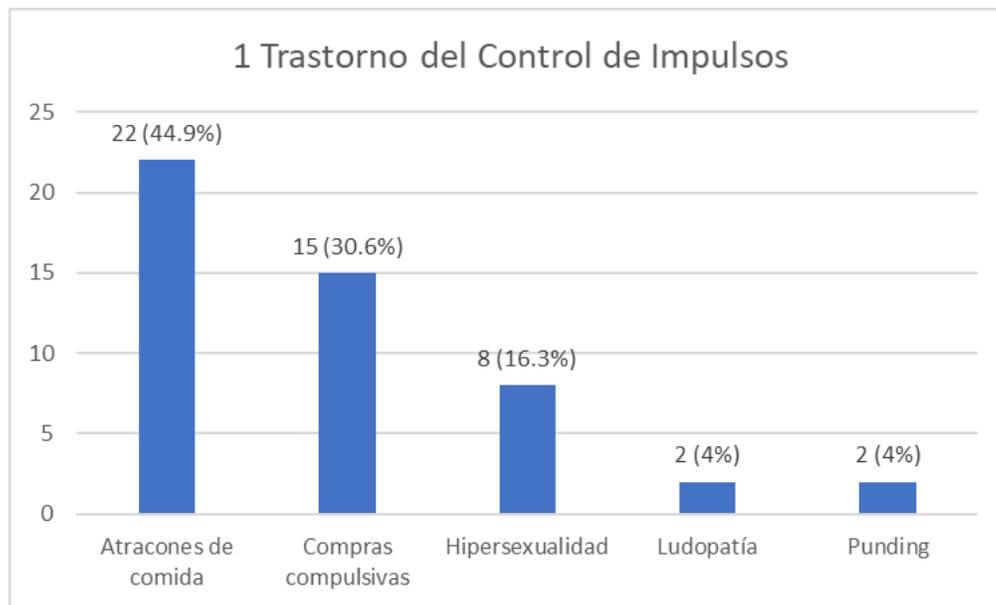


Tabla 4. Descripción de la frecuencia y porcentaje de presentación de 2 TCI en la población de estudio.

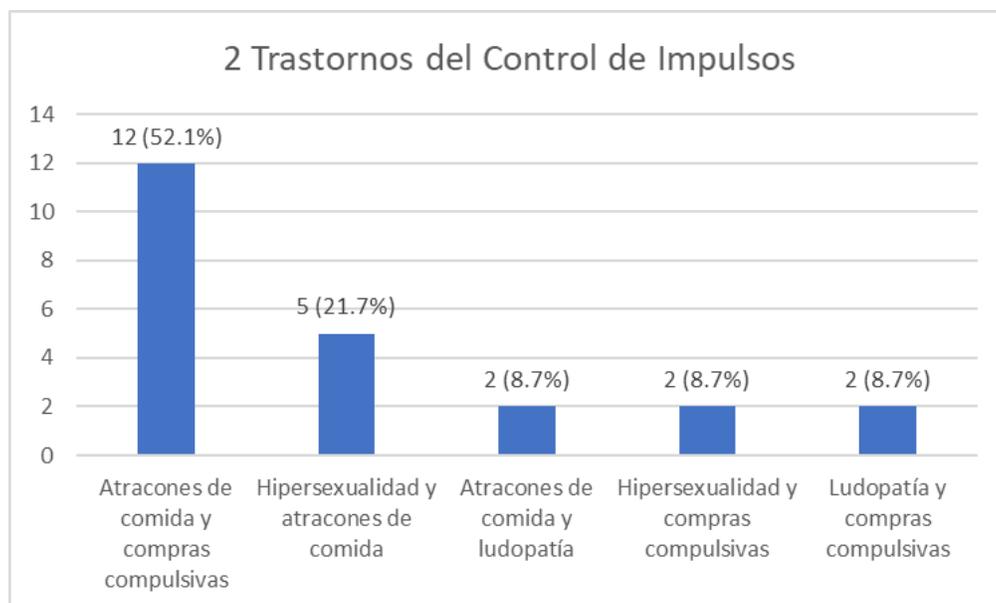


Tabla 5. Descripción de la frecuencia y porcentaje de presentación de 3 TCI en la población de estudio.

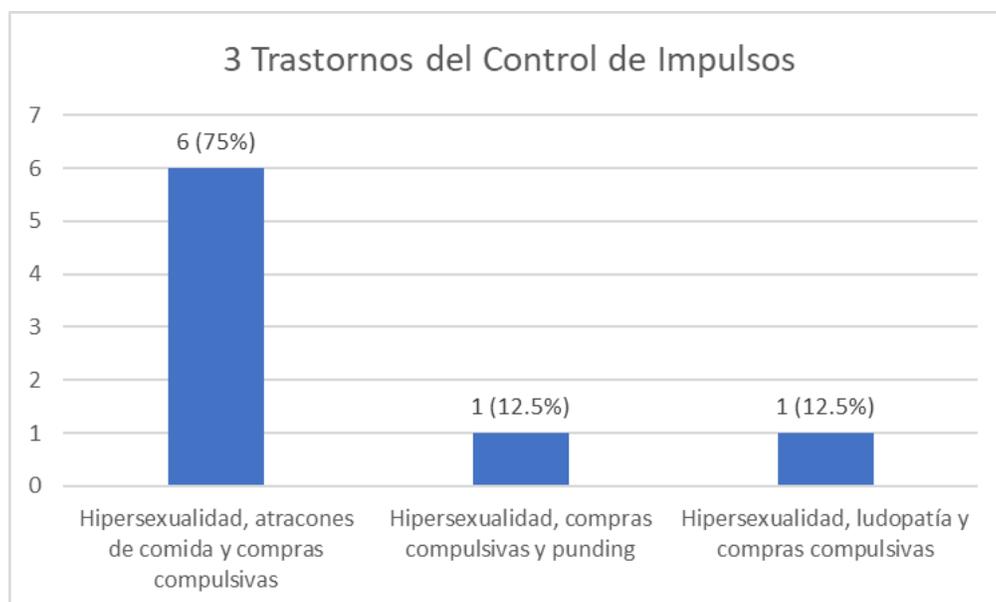


Tabla 6. Descripción de la frecuencia de TCI y sexo.

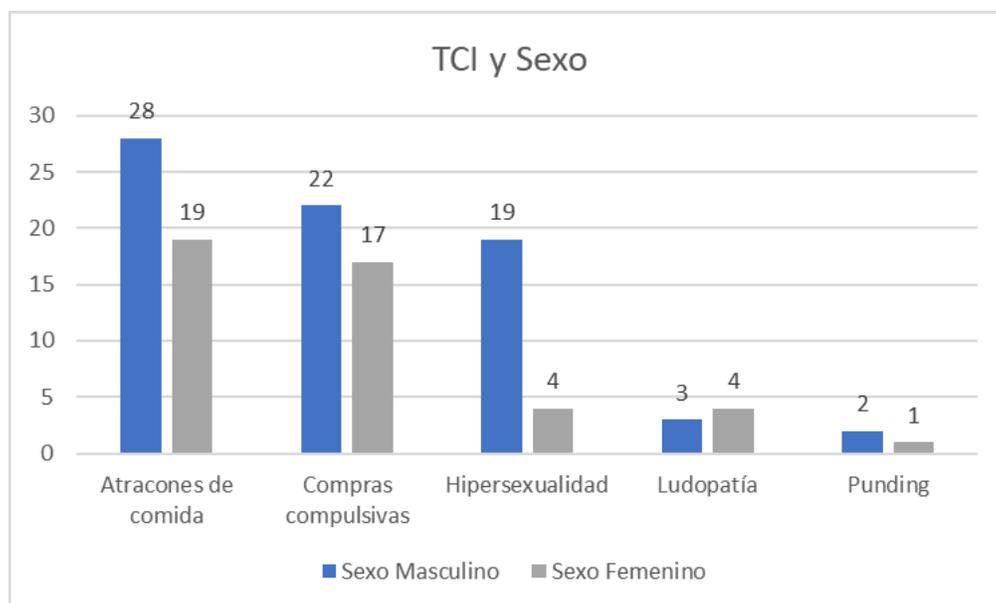


Tabla 7. Edad promedio de los pacientes con TCI.

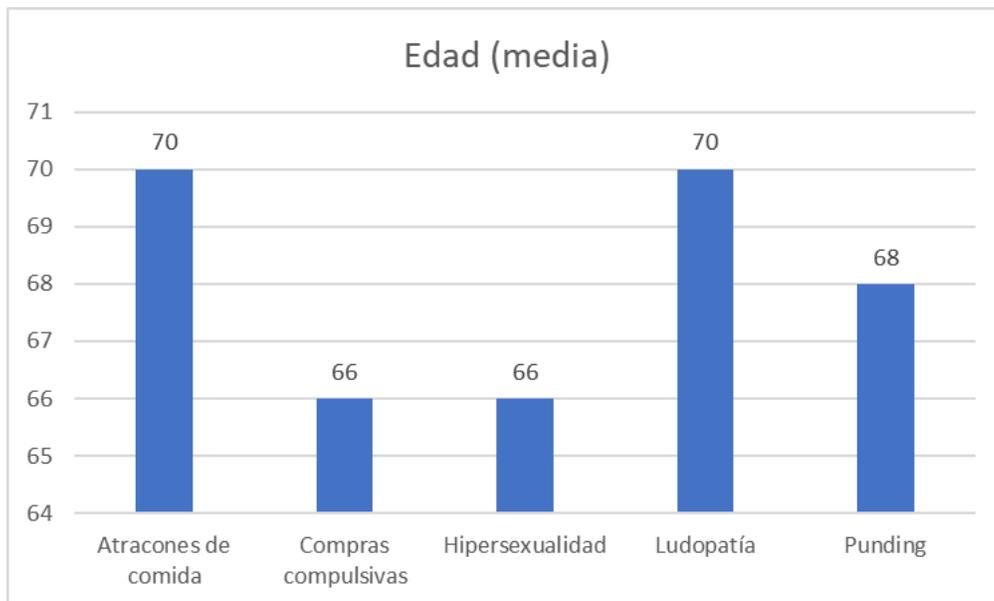
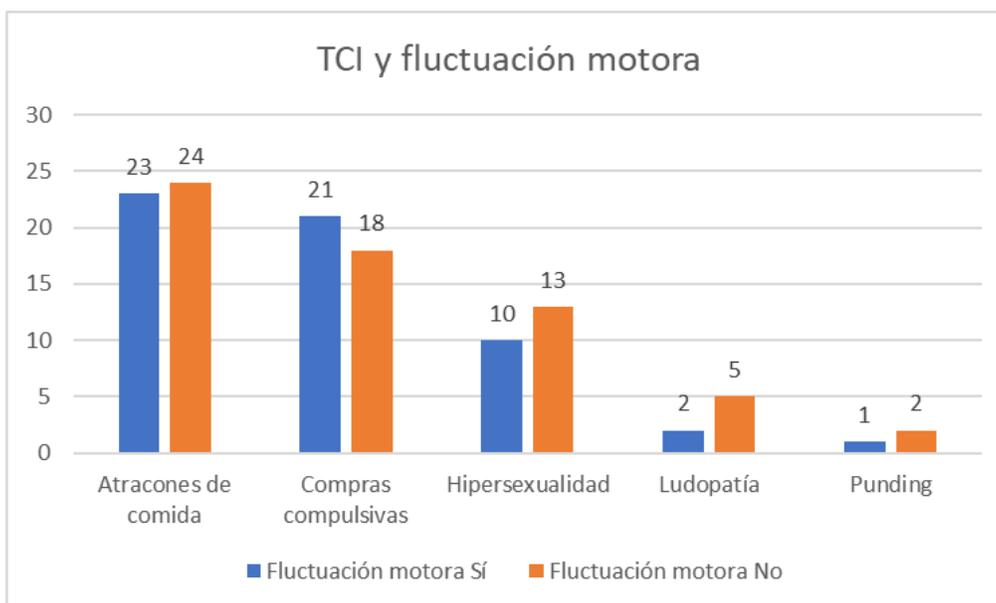
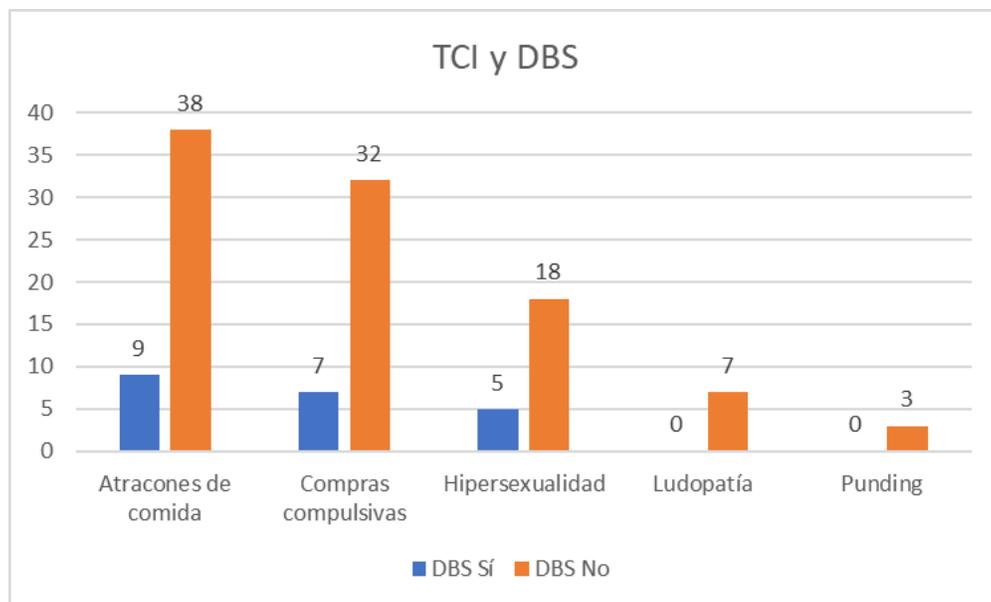
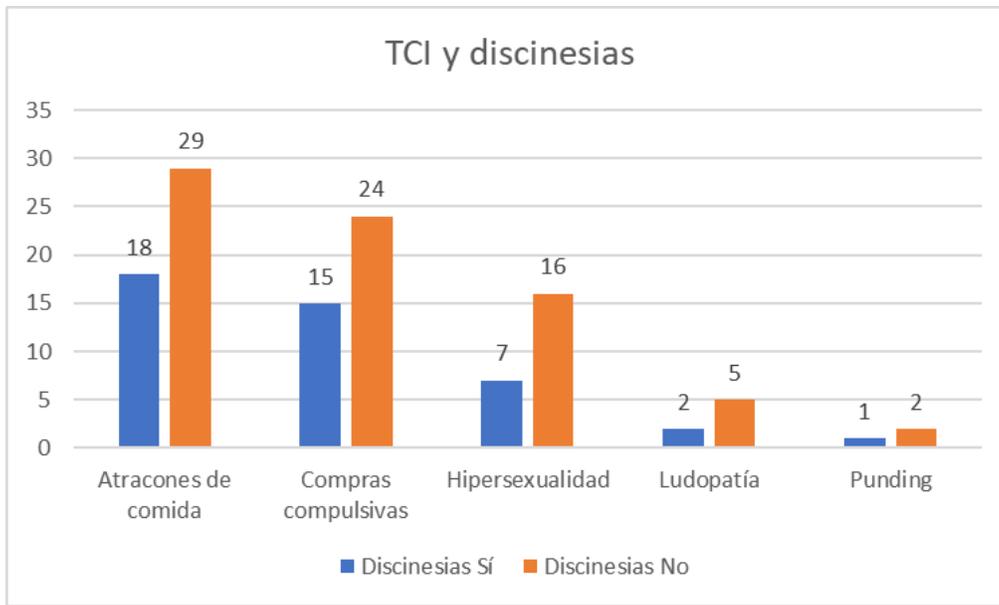


Tabla 8. Descripción de TCI y fluctuación motora, discinesias y DBS.





Regresión logística de atracones de comida (cualitativa)

Al realizar la regresión logística sobre el desarrollo de atracones de comida, el no estar expuesto a tóxicos disminuye en 67.6% la probabilidad de desarrollar atracones de comida, en cambio, el consumir levodopa y agonistas dopaminérgicos, aumenta en 8.98 veces y 5.83 veces, respectivamente, el riesgo de desarrollar este trastorno.

Variables en la ecuación

		B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95% C.I. para EXP(B)	
								Inferior	Superior
Paso 1 ^a	Sexo	-.026	.404	.004	1	.948	.974	.442	2.149
	¿Exposición a tóxicos?	-1.127	.463	5.937	1	.015	.324	.131	.802
	Mexicano	-.807	.440	3.357	1	.067	.446	.188	1.058
	APP	.227	.435	.273	1	.602	1.255	.535	2.941
	Tremorígeno	-.720	.906	.631	1	.427	.487	.083	2.873
	Rigidoacínético	-.459	.953	.232	1	.630	.632	.098	4.088
	Levodopa	2.301	1.088	4.474	1	.034	9.980	1.184	84.138
	Agonistas dopaminérgicos	1.922	.546	12.416	1	.000	6.836	2.347	19.912
	IMAO	.240	.411	.339	1	.560	1.271	.567	2.846
	Entacapone	.614	.730	.706	1	.401	1.847	.441	7.729
	Fluctuación motora	.208	.487	.183	1	.669	1.231	.474	3.198
	Discinesias	-.133	.533	.062	1	.803	.875	.308	2.491
	DBS	1.155	.604	3.652	1	.056	3.175	.971	10.381
	Constante	-3.729	1.535	5.903	1	.015	.024		

a. Variables especificadas en el paso 1: Sexo, ¿Exposición a tóxicos?, Mexicano, APP, Tremorígeno, Rigidoacínético, Levodopa, Agonistas dopaminérgicos, IMAO, Entacapone, Fluctuación motora, Discinesias, DBS.

Regresión logística de compras compulsivas (cualitativa)

En los pacientes que consumen agonistas dopaminérgicos, la probabilidad de desarrollar compras compulsivas aumenta 35.45 veces respecto a los pacientes que no los consumen. La probabilidad de desarrollar este trastorno en quienes consumen IMAO aumenta en 1.81 veces el riesgo. Ahora bien, los pacientes que tienen fluctuaciones motoras, la probabilidad de desarrollar compras compulsivas aumenta en 2.17 veces en comparación con los pacientes que no tienen fluctuaciones motoras.

Variables en la ecuación

	B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95% C.I. para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Paso 1 ^a Sexo	.280	.458	.373	1	.541	1.323	.539	3.249
¿Exposición a tóxicos?	-.982	.509	3.722	1	.054	.375	.138	1.016
Mexicano	-.033	.539	.004	1	.951	.967	.337	2.780
APP	.120	.480	.062	1	.803	1.127	.440	2.888
Tremorígeno	-1.797	1.045	2.959	1	.085	.166	.021	1.285
Rigidoacínético	-.346	1.063	.106	1	.745	.707	.088	5.682
Levodopa	.375	.767	.238	1	.625	1.454	.323	6.541
Agonistas dopaminérgicos	3.596	1.080	11.082	1	.001	36.450	4.388	302.791
IMAO	1.035	.482	4.616	1	.032	2.815	1.095	7.238
Entacapone	.588	.791	.551	1	.458	1.800	.382	8.491
Fluctuación motora	1.156	.573	4.078	1	.043	3.178	1.035	9.765
Discinesias	-.760	.600	1.602	1	.206	.468	.144	1.517
DBS	.538	.659	.667	1	.414	1.713	.471	6.237
Constante	-4.502	1.674	7.233	1	.007	.011		

a. Variables especificadas en el paso 1: Sexo, ¿Exposición a tóxicos?, Mexicano, APP, Tremorígeno, Rigidoacínético, Levodopa, Agonistas dopaminérgicos, IMAO, Entacapone, Fluctuación motora, Discinesias, DBS.

Regresión logística de hipersexualidad (cualitativa)

En la regresión logística sobre el desarrollo de hipersexualidad, se deduce que ser mujer disminuye en 74.5% la probabilidad de desarrollar hipersexualidad respecto a los hombres, en cambio, usar agonistas dopaminérgicos, aumenta en 3.63 veces la probabilidad de desarrollar este trastorno.

Variables en la ecuación

	B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95% C.I. para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Paso 1 ^a Sexo	-1.368	.604	5.123	1	.024	.255	.078	.832
¿Exposición a tóxicos?	-.589	.548	1.155	1	.283	.555	.189	1.625
Mexicano	-.404	.575	.494	1	.482	.668	.216	2.059
APP	-.296	.519	.326	1	.568	.744	.269	2.057
Tremorígeno	.250	1.194	.044	1	.834	1.284	.124	13.342
Rigidoacínético	-.272	1.279	.045	1	.832	.762	.062	9.348
Levodopa	-.193	.752	.066	1	.798	.825	.189	3.603
Agonistas dopaminérgicos	1.534	.763	4.039	1	.044	4.639	1.039	20.715
IMAO	.624	.552	1.278	1	.258	1.867	.633	5.510

Entacapone	.988	.860	1.319	1	.251	2.685	.498	14.481
Fluctuación motora	.448	.657	.465	1	.496	1.565	.432	5.669
Discinesias	-.476	.735	.420	1	.517	.621	.147	2.622
DBS	.791	.698	1.282	1	.258	2.205	.561	8.668
Constante	-2.694	1.609	2.805	1	.094	.068		

a. Variables especificadas en el paso 1: Sexo, ¿Exposición a tóxicos?, Mexicano, APP, Tremorígeno, Rigidoacínético, Levodopa, Agonistas dopaminérgicos, IMAO, Entacapone, Fluctuación motora, Discinesias, DBS.

Regresión logística de ludopatía (cualitativa)

La variable ascendencia, que para fines del análisis estadístico se codificó en ser mexicano o no, el no ser mexicano disminuye en 21% la probabilidad de desarrollar ludopatía. La variable presentación de la enfermedad, se ha recodificado en tremorígeno y rigidoacínético, al interpretar los OR, el tener la forma tremorígena o rigidoacínética disminuyen la probabilidad en 96.3% y 98.9% de desarrollar ludopatía, respectivamente. Por último, el consumir agonistas dopaminérgicos aumenta la probabilidad de desarrollar ludopatía 16.6 veces más respecto a los pacientes que no los consumen.

Variables en la ecuación

	B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95% C.I. para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Paso 1 ^a								
Sexo	.986	1.057	.870	1	.351	2.680	.338	21.267
¿Exposición a tóxicos?	1.828	1.302	1.971	1	.160	6.220	.485	79.786
Mexicano	-2.671	1.312	4.147	1	.042	.069	.005	.905
APP	-.620	1.034	.359	1	.549	.538	.071	4.086
Tremorígeno	-4.235	1.583	7.155	1	.007	.014	.001	.322
Rigidoacínético	-5.792	2.192	6.979	1	.008	.003	.000	.224
Levodopa	18.112	7370.263	.000	1	.998	73450746.970	.000	.
Agonistas dopaminérgicos	20.079	4422.044	.000	1	.996	524787974.900	.000	.
IMAO	2.405	1.429	2.833	1	.092	11.081	.673	182.350
Entacapone	-	9244.360	.000	1	.999	.000	.000	.
	16.216							
Fluctuación motora	-1.669	1.350	1.528	1	.216	.188	.013	2.658
Discinesias	.961	1.350	.507	1	.476	2.615	.186	36.836
DBS	-	7839.902	.000	1	.998	.000	.000	.
	16.572							
Constante	-	8595.072	.000	1	.997	.000		
	37.257							

a. Variables especificadas en el paso 1: Sexo, ¿Exposición a tóxicos?, Mexicano, APP, Tremorígeno, Rígidocinético, Levodopa, Agonistas dopaminérgicos, IMAO, Entacapone, Fluctuación motora, Discinesias, DBS.

Regresión logística de atracones de comida (cuantitativa)

Al analizar la variable desarrollo o no de atracones de comida con la dosis total de levodopa, a pesar de tener significancia estadística $p=0.047$, al momento de interpretar los OR estos se encuentran muy cercanos a la unidad y muy probablemente la dosis total diaria de levodopa no tiene asociación con el desarrollo de atracones de comida.

Variables en la ecuación

		B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95% C.I. para EXP(B)	
								Inferior	Superior
Paso 1 ^a	Edad	.006	.017	.123	1	.726	1.006	.973	1.040
	Años de evolución	.049	.035	2.047	1	.152	1.051	.982	1.124
	Levodopa (dosis total)	.001	.000	3.963	1	.047	1.001	1.000	1.002
	Pramipexol (dosis total)	.357	.196	3.317	1	.069	1.428	.973	2.096
	Rotigotina (dosis total)	.123	.093	1.743	1	.187	1.130	.942	1.356
	Ropirinol (dosis total)	1.519	2679.531	.000	1	1.000	4.566	.000	.
	Rasagilina (dosis total)	.703	.450	2.443	1	.118	2.020	.836	4.881
	Selegilina (dosis total)	.094	.066	2.024	1	.155	1.098	.965	1.249
	Entacapone (dosis total)	.000	.001	.106	1	.744	1.000	.999	1.001
	UPDRS III	-.045	.038	1.391	1	.238	.956	.887	1.030
	Hoehn-Yahr	.189	.275	.474	1	.491	1.208	.705	2.072
	Constante	-2.642	1.443	3.352	1	.067	.071		

a. Variables especificadas en el paso 1: Edad, Años de evolución, Levodopa (dosis total), Pramipexol (dosis total), Rotigotina (dosis total), Ropirinol (dosis total), Rasagilina (dosis total), Selegilina (dosis total), Entacapone (dosis total), UPDRS III, Hoehn-Yahr.

Regresión logística de compras compulsivas (cuantitativa)

Como en el caso anterior, la dosis total diaria de levodopa y el desarrollo de compras compulsivas puede no tener asociación debido a que el OR está cercano a la unidad. En cambio, cuando analizamos las dosis totales diarias de agonistas dopaminérgicos como el pramipexol y la rotigotina, por cada 0.467 mg y 0.324 mg que se aumenten a la dosis de estos medicamentos, la probabilidad de desarrollar compras compulsivas aumenta en 59.6% y 38.3%, respectivamente, en comparación con los pacientes a los que no se aumente la dosis. Por último, por cada punto que disminuya en la escala UPDRS, la probabilidad de desarrollar compras compulsivas disminuye en 8.8%.

Variables en la ecuación

	B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95% C.I. para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Paso 1 ^a Edad	-.014	.019	.541	1	.462	.986	.951	1.023
Años de evolución	.039	.038	1.018	1	.313	1.039	.964	1.121
Levodopa (dosis total)	.001	.000	5.010	1	.025	1.001	1.000	1.002
Pramipexol (dosis total)	.467	.226	4.257	1	.039	1.596	1.024	2.487
Rotigotina (dosis total)	.324	.098	10.976	1	.001	1.383	1.142	1.675
Ropirinol (dosis total)	-1.223	2679.531	.000	1	1.000	.294	.000	.
Rasagilina (dosis total)	.660	.493	1.790	1	.181	1.934	.736	5.083
Selegilina (dosis total)	.122	.070	2.991	1	.084	1.129	.984	1.296
Entacapone (dosis total)	.000	.001	.377	1	.539	1.000	.999	1.002
UPDRS III	-.092	.042	4.770	1	.029	.912	.840	.991
Hoehn-Yahr	.153	.313	.240	1	.624	1.166	.631	2.153
Constante	-7.90	1.522	.269	1	.604	.454		

a. Variables especificadas en el paso 1: Edad, Años de evolución, Levodopa (dosis total), Pramipexol (dosis total), Rotigotina (dosis total), Ropirinol (dosis total), Rasagilina (dosis total), Selegilina (dosis total), Entacapone (dosis total), UPDRS III, Hoehn-Yahr.

Regresión logística de hipersexualidad (cuantitativa)

Cuando analizamos la regresión logística del desarrollo de hipersexualidad y la dosis total diaria de pramipexol ésta es estadísticamente significativa ($p=0.014$) y los OR se interpretan de la siguiente manera, por cada 0.633 mg de pramipexol que se aumenten a la dosis total, la probabilidad de desarrollar hipersexualidad aumenta en 88.3% en comparación con los pacientes a quienes no se agregue esta cantidad.

Variables en la ecuación

	B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95% C.I. para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Paso 1 ^a Edad	-.020	.023	.793	1	.373	.980	.938	1.024
Años de evolución	.034	.044	.599	1	.439	1.035	.949	1.129
Levodopa (dosis total)	-.001	.001	.662	1	.416	.999	.998	1.001
Pramipexol (dosis total)	.633	.257	6.066	1	.014	1.883	1.138	3.115
Rotigotina (dosis total)	.141	.121	1.372	1	.241	1.152	.909	1.460
Ropirinol (dosis total)	-1.217	2679.531	.000	1	1.000	.296	.000	.
Rasagilina (dosis total)	1.115	.598	3.481	1	.062	3.051	.945	9.848
Selegilina (dosis total)	.143	.091	2.481	1	.115	1.153	.966	1.377
Entacapone (dosis total)	.001	.001	1.070	1	.301	1.001	.999	1.002

UPDRS III	.018	.054	.112	1	.738	1.018	.916	1.131
Hoehn-Yahr	.047	.378	.016	1	.900	1.048	.500	2.198
Constante	-2.735	1.919	2.032	1	.154	.065		

a. Variables especificadas en el paso 1: Edad, Años de evolución, Levodopa (dosis total), Pramipexol (dosis total), Rotigotina (dosis total), Ropirinol (dosis total), Rasagilina (dosis total), Selegilina (dosis total), Entacapone (dosis total), UPDRS III, Hoehn-Yahr.

Regresión logística de ludopatía (cuantitativa)

Por último, en cuanto al desarrollo de ludopatía y la dosis diaria total de rotigotina, la regresión es estadísticamente significativa y el OR se interpreta así, por cada 0.598 mg que se aumenten a la dosis de este medicamento, la probabilidad de desarrollar ludopatía aumenta en 81.9% en comparación a quienes no se aumente la dosis.

Variables en la ecuación

		B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95% C.I. para EXP(B)	
								Inferior	Superior
Paso 1 ^a	Edad	.035	.046	.590	1	.443	1.036	.947	1.134
	Años de evolución	.053	.075	.490	1	.484	1.054	.909	1.222
	Levodopa (dosis total)	.001	.001	.647	1	.421	1.001	.999	1.002
	Pramipexol (dosis total)	.896	.535	2.800	1	.094	2.449	.858	6.991
	Rotigotina (dosis total)	.598	.214	7.827	1	.005	1.819	1.196	2.767
	Ropirinol (dosis total)	-1.142	2679.531	.000	1	1.000	.319	.000	.
	Rasagilina (dosis total)	1.293	1.005	1.657	1	.198	3.644	.509	26.102
	Selegilina (dosis total)	.175	.168	1.082	1	.298	1.191	.857	1.657
	Entacapone (dosis total)	-.065	15.388	.000	1	.997	.937	.000	1.1748E13
	UPDRS III	.119	.111	1.155	1	.282	1.127	.907	1.400
	Hoehn-Yahr	-.020	.711	.001	1	.978	.981	.244	3.948
	Constante	-12.136	4.906	6.121	1	.013	.000		

a. Variables especificadas en el paso 1: Edad, Años de evolución, Levodopa (dosis total), Pramipexol (dosis total), Rotigotina (dosis total), Ropirinol (dosis total), Rasagilina (dosis total), Selegilina (dosis total), Entacapone (dosis total), UPDRS III, Hoehn-Yahr.

Discusión

El propósito de este estudio es conocer la prevalencia de los TCI y los factores que condicionan el desarrollo de estos trastornos entre los pacientes con EP.

En el análisis descriptivo de la población de estudio podemos destacar que en las características basales de la población (edad, edad en el diagnóstico, tiempo de consumo de agonistas dopaminérgicos, puntaje de UPDRS III y Hoehn-Yahr), no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (Tabla 1).

Se ha reportado en diversos estudios, que algunos de los factores de riesgo relacionados con el desarrollo de TCI son: edad, sexo, inicio temprano de la enfermedad, antecedentes familiares y/o personales de abuso de sustancias como alcohol o drogas, antecedentes psiquiátricos, dosis altas de levodopa, uso de agonistas dopaminérgicos, así como la exposición a tóxicos. Dicho lo anterior, mientras que muchos estudios han tenido similitudes entre estos factores, otros tantos han demostrado discrepancias entre los resultados, por lo que definir con certidumbre cuáles son los principales factores de riesgo es todavía controversial.

La prevalencia reportada de los TCI en pacientes con EP varía por diversos factores, entre los que se destacan el tipo de estudio, la metodología, el tamaño de muestra calculado, etc.; sin embargo, muchos autores están de acuerdo que la prevalencia de los TCI en la EP es superior en comparación con la población en general. Consideramos importante señalar que muchos de los pacientes que padecen algún TCI no refieren este tipo de comportamientos a sus médicos tratantes por lo que el clínico debe de interrogar intencionalmente sobre la presentación de estos trastornos.³⁹

De los 181 pacientes incluidos en este estudio, 80 fueron diagnosticados con TCI (hipersexualidad, ludopatía, atracones de comida y compras compulsivas) durante la consulta médica y a través del interrogatorio dirigido sobre síntomas compatibles relacionados con los TCI; es importante señalar que, de los 80 casos, 49 de ellos presentaron 1 solo TCI (Tabla 3), 23 presentaron 2 TCI (Tabla 4) y 8 casos presentaron 3 TCI (Tabla 5). La prevalencia en general de los TCI en la población de estudio fue de 44.1%; la prevalencia de los casos que solo presentaron 1 TCI fue 27.07%, la prevalencia de 2 TCI fue 12.7% y 4.41% la prevalencia de los que presentaron 3 TCI. Consideramos que la prevalencia general puede ser mayor en comparación con otros estudios⁵⁴ debido a que los expedientes de los pacientes son de un servicio especializado en trastornos del movimiento, particularmente la enfermedad de Parkinson.

Se han asociado algunos TCI de acuerdo al sexo, por ejemplo, la ludopatía y la hipersexualidad han sido más frecuentes en hombres, mientras que las compras compulsivas y los atracones de comida se han presentado principalmente en mujeres.^{45,55} En nuestros resultados, en ambos sexos, los atracones de comida, las compras compulsivas, la hipersexualidad y la ludopatía mostraron el mismo orden

de presentación (Tabla 6). Además, en el caso de ludopatía, la frecuencia fue mayor en mujeres que en hombres (4 mujeres vs 3 hombres).

En nuestra población de estudio, los TCI más frecuentes fueron los atracones de comida (58.8%), seguido por las compras compulsivas (48.8%), después hipersexualidad (28.8%), ludopatía (8.8%) y, por último, punding (3.8%) (Tabla 2). A nivel mundial, en diversos estudios, se ha reportado que la ludopatía y la hipersexualidad han sido los 2 trastornos más frecuentes seguidos por atracones de comida y compras compulsivas. En estudios como el DOMINION donde se incluyó una muestra de 3090 pacientes, así como los realizados en Italia, España, Dinamarca y Corea del Sur, los TCI con mayor prevalencia entre pacientes con EP son la hipersexualidad y la ludopatía. En cambio, estudios realizados en España, Francia, China, Argentina, Colombia, Ecuador y México, han tenido como TCI más frecuentes o mayor prevalencia los atracones de comida y las compras compulsivas.⁵⁴

Las compras compulsivas y la hipersexualidad se presentaron en personas menores a 70 años (media 66.46, DS 14.185; media 66.17, DS 13.334) respectivamente. Los atracones de comida y ludopatía en personas mayores de 70 años (media 70, DS 12.276; media 70.14, DS 14.949) respectivamente (Tabla 7).

De la población incluida en este estudio, el TCI más prevalencia que presentaron los pacientes fueron atracones de comida (47 casos), 30 (63.8%) estaban en tratamiento con pramipexol, 10 (21.3%) con rotigotina, 1 (2.1%) con ropirinol y 6 (12.8%) no tenía agonistas dopaminérgicos.

La EP por si sola está fuertemente asociada a la pérdida de peso, particularmente en las mujeres; los mecanismos propuestos incluyen un gran gasto de energía, saciedad temprana (debido a una motilidad gastrointestinal disminuida), alteración en el olfato, disfunción bulbar o disminución en la estimulación dopaminérgica basal en los sistemas centrales de recompensa.⁵⁶ La pérdida del control en la alimentación, como en los atracones de comida, ha sido relacionado con cambios estructurales y funcionales en regiones como la corteza orbitofrontal y la corteza anterior del cíngulo.⁵⁷ Estudios previos han demostrado casos de pacientes con TCI, específicamente atracones de comida, durante el tratamiento con agonistas dopaminérgicos como el pramipexol.⁵⁶

En un estudio francés, los atracones de comida resultaron ser más frecuentes que en otros estudios y podría estar relacionado con diferencias culturales, con pacientes e investigadores que pagan más interés por la comida en Francia que en otros países. La influencia de las diferencias culturales en la expresión y presentación de informes de TCI podría merecer más investigaciones.⁵⁸

La manifestación de trastornos de la alimentación está relacionada con cambios en la regulación de dopamina en el estriado ventral y asociado a alteraciones en la biología del receptor de la dopamina. Polimorfismos en el gen DAT (transportador

de dopamina) están asociados con trastornos de la alimentación, y el aumento de la dopamina y la reducción de la función del transportador pueden provocar cambios importantes en la biología mesolímbica y la estimulación del apetito. Además este efecto es atribuido a la excesiva activación o sensibilización de la vía dopaminérgica mesolímbica la cual, bajo condiciones fisiológicas, regula la respuesta a las recompensas naturales.^{56,59}

En el análisis multivariado, encontramos que no estar expuesto a tóxicos resulta ser un factor protector (OR=0.324; IC95% 0.131 – 0.802; $p=0.015$), en cambio, el consumir levodopa y agonistas dopaminérgicos, resultó ser un factor de riesgo para desarrollar este tipo de trastorno (OR=9.980; IC95% 1.184 – 84.138; $p=0.034$, y, OR=6.836; IC95% 2.347 – 19.912; $p=0.000$, respectivamente). Ahora, en la regresión de las dosis diarias totales de medicamentos y el desarrollo de atracones de comida, la dosis de levodopa parecía estar relacionada con este trastorno (OR=1.001; IC95% 1.000 – 1.002; $p=0.047$), pero al observar el OR podemos concluir que la dosis diaria total de levodopa no tiene asociación con el desarrollo de atracones de comida.

En nuestro estudio, la mayoría de los casos que reportaron atracones de comida, manifestaron franca preferencia hacia los alimentos con alto contenido de azúcar, como pan dulce, galletas, pan de caja y chocolates; de la misma forma que en algunos pacientes se evidenció la preferencia a un mayor consumo de alimentos salados, sin encontrarse una tendencia a la preferencia de ambos. En la población en general, la adicción a los alimentos también se ha asociado con una mayor preferencia al dulce y los alimentos más comunes asociados con síntomas adictivos fueron aquellos ricos en grasas y en carbohidratos refinados como el azúcar o los alimentos altamente procesados como azúcares y/o edulcorantes.⁶⁰

El segundo TCI con más prevalencia en nuestra población de estudio fue compras compulsivas (tanto en hombres como en mujeres), 26 casos de 39 estaban en tratamiento con pramipexol (66.7%), 12 (30.8%) con rotigotina y 1 (2.6%) no consumía agonistas dopaminérgicos. Si revisamos la literatura, en el caso específico de las compras compulsivas la prevalencia específicamente es muy variable. Al analizar los datos sociodemográficos de nuestra población, 24 casos de compras compulsivas se presentaron en sujetos con licenciatura y algún estudio de posgrado, lo cual representa el 61.6% del total de casos con este TCI. En cuanto a la ocupación, estos 24 casos son empleados, profesionistas y empresarios, representando un 61.6% del total de casos con compras compulsivas. Además, la media de la edad de los casos es de 66.46 años mientras que la edad media de los controles es de 70.18 años. Creemos que estos casos, al estar económicamente activos al momento en el que se realizó este estudio, estos pacientes tienen la posibilidad de destinar recursos en la compra de artículos que no son necesarios. Como lo es el caso de un paciente que, a pesar de no vivir cerca del mar, hizo la compra de un yate.

En la regresión logística de compras compulsivas el principal factor de riesgo fue el uso de agonistas dopaminérgicos, lo que puede aumentar hasta 35 veces la probabilidad de desarrollar compras compulsivas (OR=36.450; IC95% 4.388 – 302.791; $p=0.001$), seguido por el consumo de IMAO (OR=2.815; IC95% 1.095 – 7.238; $p=0.032$), y, por último, la presencia de fluctuaciones motoras (OR=3.178; IC95% 1.035 – 9.765; $p=0.043$). Cuando se analizaron los OR de las dosis diarias totales de los medicamentos y este trastorno, encontramos que la dosis de levodopa puede no estar asociada las compras compulsivas (OR= 1.001; IC95% 1.000 – 1.002; $p=0.025$), sin embargo, las dosis de pramipexol y rotigotina demostraron aumentar la probabilidad de desarrollarlo (OR= 1.596; IC85% 1.024 – 2.487; $p=0.039$, y, OR=1.383; IC95% 1.142 – 1.675; $p=0.001$, respectivamente). De tal manera que, tanto el uso de agonistas dopaminérgicos como las dosis empleadas, incrementan importantemente la probabilidad de desarrollarlo. En cambio, por cada punto que mejore el paciente en la escala UPDRS III, la probabilidad de desarrollar compras compulsivas también disminuye (OR=0.912; IC95% 0.840 – 0.991; $p=0.029$), no obstante, esta consideración debe ser tomada con cautela ya que podría no estar relacionado con este trastorno.

Hipersexualidad fue el TCI que se presentó en tercer lugar en prevalencia. La frecuencia de este trastorno se comportó igual en hombre y en mujeres, es decir, en ambos fue el tercer trastorno más prevalente. De los 23 casos, 16 se encontraban bajo tratamiento con pramipexol (69.6%), 4 con rotigotina (17.4%) y 3 casos (13%) no tenían tratamiento con agonistas dopaminérgicos.

Este trastorno fue, entre los primeros trastornos relacionados con los TCI, en ser reconocido desde inicio de los ochentas. Aproximadamente del 2.2 al 8.3% de los pacientes con EP que toman levodopa, pramipexol o selegilina pueden desarrollar hipersexualidad de acuerdo con estudios preliminares.⁶¹ Nuestros casos habían referido tener algunas conductas como mayor uso de pornografía, relaciones extramaritales o aumento en la demanda de relaciones sexuales a su pareja. Debemos recordar que los pacientes que presentan este trastorno tienen en promedio una edad de 66.17 años (DS 13.334) en comparación con los controles 69.85 años (DS 11.570), aunque los casos parecen ser más jóvenes, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. Cuando se compararon las dosis de levodopa, agonistas dopaminérgicos e IMAO entre los grupos, tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

Existe evidencia de que existe un mecanismo de acción distinto, en oposición a un efecto aditivo, para los agonistas dopaminérgicos en el desarrollo de este trastorno.⁶¹ Una posible explicación neurofisiológica gira en torno a los perfiles de unión al receptor de dopamina. Los receptores de dopamina D1 y D2, los cuales son abundantes en el estriado dorsal, se cree que median los efectos motores de la TRD. En contraste, los receptores D3 son abundantes en el estriado ventral, una región asociada con las adicciones y trastornos por abuso de sustancias. Agonistas

dopaminérgicos de segunda generación como el pramipexol y el ropirinol han demostrado tener mayor afinidad por estos receptores en comparación con los receptores D1 y D2.⁶² Por lo anterior, los cambios en el comportamiento de los pacientes parece estar relacionado con la estimulación anormal de dopamina causada por la combinación de la progresión de la enfermedad, los agonistas dopaminérgicos y factores genéticos y ambientales.⁶¹

Vale la pena mencionar que la hipersexualidad y otros TCI también se han descrito en pacientes tratados con los inhibidores de la monoamino oxidasa.⁶³

En la regresión logística encontramos que el sexo (ser mujer), es un factor protector para el desarrollo de hipersexualidad (OR=0.255; IC95% 0.078 – 0.832; $p=0.024$), en cambio, los agonistas dopaminérgicos resultan ser un factor de riesgo para este trastorno (OR=4.639; IC95% 1.039 – 20.715; $p=0.044$). En cuanto a la regresión relacionada a las dosis de los medicamentos, la dosis diaria total de pramipexol resultó aumentar la probabilidad de desarrollar hipersexualidad (OR=1.883; IC95% 1.138 – 3.115; $p=0.014$).

En nuestra población de estudio, el TCI menos prevalente fue la ludopatía, con un total de 7 casos, de los cuales 4 estaban en tratamiento con rotigotina (57.1%) y 3 con pramipexol (42.9%). En España se realizó un estudio donde la ludopatía también fue el TCI menos frecuente. Consideran que ese hallazgo en la diferencia de prevalencia en la presentación de TCI, y que se podría considerar opuesto a lo reportado en estudios europeos a americanos, se debe a factores culturales que sin duda pueden modificar la presentación de determinados TCI. Haber encontrado una prevalencia baja de ludopatía puede deberse a que en España el acceso a casinos, centros de apuestas, máquinas traga monedas o apuestas en línea a través de un teléfono inteligente no eran muy accesibles para sus casos.⁴⁴

En comparación con este estudio, en nuestro país los centros de apuestas como los casinos o máquinas traga monedas son en su mayoría completamente digitales lo que puede suponer una barrera para los pacientes (con una edad media de 69.35 años) para llevar a cabo apuestas. Recientemente en México se ha introducido el sistema de apuestas a través de teléfonos inteligentes o plataformas digitales lo que genera más inaccesibilidad a la población de mayor edad.

En la regresión logística, los hallazgos fueron que ser mexicano, las formas de presentación de la enfermedad (tremorígeno y rigidoacinéptico) son factores protectores ante la ludopatía (OR=0.069; IC95% 0.005 – 0.905; $p=0.042$; OR=0.014; IC95% 0.001 – 0.322; $p=0.007$; OR=0.003; IC95% 0.000 – 0.224; $p=0.008$). Y la dosis diaria total de rotigotina aumenta la probabilidad de desarrollar ludopatía (OR=1.19; IC95% 1.196 – 2.767; $p=0.005$).

En cuanto a la farmacoterapia y su relación con TCI en general, encontramos una asociación entre TCI y el tratamiento concomitante con rasagilina. Se ha sugerido en trabajos previos que el tratamiento con rasagilina puede ser un factor de riesgo

para TCI. Esta observación podría indicar que la rasagilina puede potenciar el riesgo ya elevado de desarrollar TCI en pacientes que toman DA, aunque se requieren estudios adicionales para confirmar esta impresión.^{58,63,64}

Nos resulta interesante considerar que la prevalencia de los TCI en nuestro país en comparación con estudios de otros países e incluso de otros continentes, es distinta lo que sugiere la influencia de diversos factores sociales y culturales que contribuyen a un mayor o menor número de casos en determinados TCI.

La discapacidad que puede llegar a producir la presencia del TCI es variable dependiendo de la integración, comunicación con familiares y aceptación del proceso. Existe claramente la gravedad de la manifestación basada en la disfuncionalidad individual y de la comunidad a la que el paciente presenta, y también la forma menos grave en donde el paciente hace conciencia de ellos e integra de manera positiva a su vida y entorno el TCI. De esta manera hay una tendencia a que algunos pacientes desarrollen actividades artísticas, venta de esos productos, donaciones, exposiciones, etc. que genera una apreciación diferente de la manifestación. De la misma manera explicar a pacientes y familiares que manifestaciones de TCI como la hipersexualidad es parte del proceso de la enfermedad ayudó a que entendieran mejor la situación abriendo el canal de comunicación a través de estructurar herramientas entre las parejas para integrar de la mejor manera dicha manifestación. Los pacientes que llegaron a desarrollar algún comportamiento relacionado con el hobbismo y/o punding fueron muy pocos, sin embargo, estos pacientes tenían predisposición a realizar actividades artísticas y manualidades. Aunque están reportadas las formas positivas de las manifestaciones de los TCI y parte de ellos se encuentran presentes en nuestra población también (pintores, manualidades, etc.) en realidad la tendencia mayor es a ser negativos.

Conclusiones

En los resultados y el análisis de los datos de nuestra población de estudio, encontramos que los agonistas dopaminérgicos se encuentran fuertemente relacionados con el desarrollo de TCI. En nuestros casos, la presencia de pramipexol, así como su relación con las dosis del mismo, demostró aumentar las probabilidades de desarrollar cualquiera de los 4 TCI principales.

Ahora bien, muchos de los pacientes se encontraron en tratamiento simultáneamente con levodopa, sin embargo, este fármaco no demostró tener influencia en el desarrollo de estos trastornos. Aunque en nuestra población de estudio se descartaron antecedentes heredofamiliares o personales que pudieran desencadenar cualquiera de los TCI, no descartamos que exista cierta predisposición determinada por polimorfismos que haga vulnerables a nuestros pacientes.

En nuestro país son escasos los estudios que permitan reproducir los hallazgos en la frecuencia de presentación de los TCI. Aunque nuestra prevalencia general es mayor en comparación con otros estudios, consideramos que los factores sociales, culturales y ambientales desempeñan otro factor importante para el desarrollar estos trastornos.

Si bien, no existe un tratamiento específico que pueda solucionar estas manifestaciones, en la práctica diaria, cuando se presentan estos trastornos, se manejan principalmente con la reducción de la dosis de agonistas dopaminérgicos e incluso hasta su retiro y su sustitución por otro medicamento con efecto de beneficio motor y que tienda al menor desarrollo de TCI.

En conclusión, este estudio nos ayudó a determinar que nuestra población parece tener una tendencia a desarrollar principalmente atracones de comida y compras compulsivas, así como para continuar con la búsqueda intencionada de los mismos en la consulta con el neurólogo durante el uso de la terapia de reemplazo dopaminérgico. Probablemente, la implementación de pruebas genéticas en los pacientes puede ayudar a identificar la predisposición individual, sin embargo, actualmente no es factible realizarlo a todos nuestros pacientes. La práctica clínica brindará el médico el conocimiento suficiente para utilizar con responsabilidad los medicamentos que formarán parte del tratamiento del paciente, y evitar, dentro de lo posible, el desarrollo de eventos adversos que modifiquen aún más la progresión de la enfermedad. Es importante que el médico interrogue dirigidamente al paciente y familiar profundizando en la búsqueda hacia la presencia de estos síntomas y una vez ubicados, tratarlos con apertura para poder manejarlos integralmente.

Consideraciones éticas

El presente protocolo de investigación se sometió a los Comités de Ética e Investigación del Hospital Español de México.

Esta investigación se encuentra apegada a los estándares internacionales de ética y calidad científica de la buena práctica clínica, registro y cumplimiento establecidos por el Consejo Internacional para la Armonización de Requisitos Técnicos para Productos Farmacéuticos para Uso Humano (ICH) para garantizar que cada uno de los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos en estudio están protegidos de acuerdo con lo establecido en la Declaración de Helsinki.

Financiamiento del estudio

Dicho estudio se llevó a cabo gracias a la beca brindada por el Consejo Nacional de Ciencia y tecnología (CONACyT) a través del Programa de Becas Nacionales.

Declaración de conflicto de intereses de los investigadores

Los investigadores han declarado no tener conflicto de intereses con la realización de este estudio.

Referencias bibliográficas

1. Reich SG, Savitt JM. Parkinson's Disease. *Med Clin North Am.* 2019;103(2):337-350. doi:10.1016/j.mcna.2018.10.014
2. Deng H, Wang P, Jankovic J. The genetics of Parkinson disease. *Ageing Res Rev.* 2018;42:72-85. doi:10.1016/j.arr.2017.12.007
3. Micheli F, Fernández M. *Neurología.* 2nd ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2011.
4. Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008;79(4):368-376. doi:10.1136/jnnp.2007.131045
5. Olanow CW, Stern MB, Sethi K. The scientific and clinical basis for the treatment of Parkinson disease (2009). *Neurology.* 2009;72(21 Suppl 4):S1-136. doi:10.1212/WNL.0b013e3181a1d44c
6. Ellis JM, Fell MJ. Current approaches to the treatment of Parkinson's Disease. *Bioorganic Med Chem Lett.* 2017;27(18):4247-4255. doi:10.1016/j.bmcl.2017.07.075
7. Dorsey ER, Constantinescu R, Thompson JP, et al. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology.* 2007;68(5):384-386. doi:10.1212/01.wnl.0000247740.47667.03
8. Lau LML De, Breteler MMB. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2006;5(June):525-535. doi:10.1016/S1473-3099(06)70311-3
9. Arriaga AC, Violante MR, Ordóñez AC, et al. Tiempo desde el inicio de los síntomas motores hasta el diagnóstico de enfermedad de parkinson (EP) en México. *Gac Med Mex.* 2014;150:242-247. http://www.anmm.org.mx/GMM/2014/s2/GMM_150_2014_S2_242-247.
10. Kalinderi K, Bostantjopoulou S, Fidani L. The genetic background of Parkinson's disease: current progress and future prospects. *Acta Neurol Scand.* 2016;134(5):314-326. doi:10.1111/ane.12563
11. Kalia L V., Lang AE. Parkinson's disease. *Lancet.* 2015;386(9996):896-912. doi:10.1016/S0140-6736(14)61393-3
12. Ascherio A, Schwarzschild MA. The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention. *Lancet Neurol.* 2016;15(12):1257-1272. doi:10.1016/S1474-4422(16)30230-7
13. Delamarre A, Meissner WG. Epidemiology, environmental risk factors and genetics of Parkinson's disease. *Presse Med.* 2017;46(2):175-181. doi:10.1016/j.lpm.2017.01.001
14. Noyce AJ, Bestwick JP, Silveira-Moriyama L, et al. Meta-analysis of early nonmotor features and risk factors for Parkinson disease. *Ann Neurol.* 2012;72(6):893-901. doi:10.1002/ana.23687
15. Góngora-alfaro JL, Moo-puc RE, Toledo JV, et al. La cafeína y los antagonistas de los receptores A_{2A} de la adenosina como posibles adyuvantes de la terapia anticolinérgica en la enfermedad de Parkinson. *Rev Biomed 2005.* 2006;16(490):99-111.

16. Draoui A, El Hiba O, Aimrane A, El Khat A, Gamrani H. Parkinson's disease: From bench to bedside. *Rev Neurol (Paris)*. January 2020. doi:10.1016/j.neurol.2019.11.002
17. Sveinbjornsdottir S. The clinical symptoms of Parkinson's disease. *J Neurochem*. 2016;139:318-324. doi:10.1111/jnc.13691
18. Dickson DW. Neuropathology of Parkinson disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2018;46 Suppl 1(5):S30-S33. doi:10.1016/j.parkreldis.2017.07.033
19. Postuma RB, Berg D, Stern M, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015;30(12):1591-1601. doi:10.1002/mds.26424
20. Schrag A, Horsfall L, Walters K, Noyce A, Petersen I. Prediagnostic presentations of Parkinson's disease in primary care: A case-control study. *Lancet Neurol*. 2015. doi:10.1016/S1474-4422(14)70287-X
21. Bronner G, Korczyn AD. The Role of Sex Therapy in the Management of Patients with Parkinson's Disease. *Mov Disord Clin Pract*. 2018;5(1):6-13. doi:10.1002/mdc3.12561
22. Poewe W. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2008;15(s1):14-20. doi:10.1111/j.1468-1331.2008.02056.x
23. Jankovic J. The Evolution of Diagnosis in Early Parkinson Disease. *Arch Neurol*. 2000;57(3):369. doi:10.1001/archneur.57.3.369
24. Tarakad A, Jankovic J. Diagnosis and Management of Parkinson's Disease. *Semin Neurol*. 2017;37(02):118-126. doi:10.1055/s-0037-1601888
25. Pagano G, Niccolini F, Politis M. Imaging in Parkinson's disease. *Clin Med (Northfield Ill)*. 2016;16(4):371-375. doi:10.7861/clinmedicine.16-4-371
26. Oertel W, Schulz JB. Current and experimental treatments of Parkinson disease: A guide for neuroscientists. *J Neurochem*. 2016;139:325-337. doi:10.1111/jnc.13750
27. Connolly BS, Lang AE. Pharmacological Treatment of Parkinson Disease. *JAMA*. 2014;311(16):1670. doi:10.1001/jama.2014.3654
28. O'Hara DM, Kalia SK, Kalia L V. Emerging disease-modifying strategies targeting α -synuclein for the treatment of Parkinson's disease. *Br J Pharmacol*. 2018;175(15):3080-3089. doi:10.1111/bph.14345
29. Kakkar AK, Dahiya N. Management of Parkinson's disease: Current and future pharmacotherapy. *Eur J Pharmacol*. 2015;750:74-81. doi:10.1016/j.ejphar.2015.01.030
30. Müller T. Current and investigational non-dopaminergic agents for management of motor symptoms (including motor complications) in Parkinson's disease. *Expert Opin Pharmacother*. 2017;18(14):1457-1465. doi:10.1080/14656566.2017.1373089
31. Alonso Cánovas A, Luquin Piudo R, García Ruiz-Espiga P, et al. Agonistas dopaminérgicos en la enfermedad de Parkinson. *Neurología*. 2014;29(4):230-241. doi:10.1016/j.nrl.2011.04.012
32. Munhoz RP, Fabiani G, Becker N, Teive HAG. Increased Frequency and Range of Sexual Behavior in a Patient with Parkinson's Disease After Use of Pramipexole: A Case Report. *J*

Sex Med. 2009;6(4):1177-1180. doi:10.1111/j.1743-6109.2008.00861.x

33. Béreau M, Fleury V, Bouthour W, Castrioto A, Lhommée E, Krack P. Hyperdopaminergic behavioral spectrum in Parkinson's disease: A review. *Rev Neurol (Paris)*. 2018;174(9):653-663. doi:10.1016/j.neurol.2018.07.005
34. Diamond A, Jankovic J. Treatment of advanced Parkinson's disease. *Expert Rev Neurother.* 2006;6(8):1181-1197. doi:10.1586/14737175.6.8.1181
35. Poewe W. Treatments for Parkinson disease--past achievements and current clinical needs. *Neurology*. 2009;72(Issue 7, Supplement 2):S65-S73. doi:10.1212/WNL.0b013e31819908ce
36. Okun MS. Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease. *N Engl J Med*. 2012;367(16):1529-1538. doi:10.1056/NEJMct1208070
37. American Psychiatric Association. *DSM-V*; 2013. doi:10.1176/appi.books.9780890425596.744053
38. Ávila A, Cardona X, Bello J, Maho P, Sastre F, Martín-Baranera M. Trastornos del control de los impulsos y punding en la enfermedad de Parkinson: la necesidad de una entrevista estructurada. *Neurología*. 2011;26(3):166-172. doi:10.1016/j.nrl.2010.09.007
39. Ceravolo R, Frosini D, Rossi C, Bonuccelli U. Impulse control disorders in Parkinson's disease: definition, epidemiology, risk factors, neurobiology and management. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009;15:S111-S115. doi:10.1016/S1353-8020(09)70847-8
40. Voon V, Hassan K, Zurowski M, et al. Prevalence of repetitive and reward-seeking behaviors in Parkinson disease. *Neurology*. 2006. doi:10.1212/01.wnl.0000238503.20816.13
41. Avanzi M, Baratti M, Cabrini S, Uber E, Brighetti G, Bonfà F. Prevalence of pathological gambling in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2006;21(12):2068-2072. doi:10.1002/mds.21072
42. Weintraub D, David AS, Evans AH, Grant JE, Stacy M. Clinical spectrum of impulse control disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015;30(2):121-127. doi:10.1002/mds.26016
43. Gamboa Arango A, Bernal Bernal MT, Duaso Magaña E. Trastorno del control de impulsos asociado a agonistas dopaminérgicos en la enfermedad de Parkinson. A propósito de un caso. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2016;51(5):304-305. doi:10.1016/j.regg.2016.01.010
44. Sáez-Francàs N, Martí Andrés G, Ramírez N, et al. Factores clínicos y psicopatológicos asociados a los trastornos del control de impulsos en la enfermedad de Parkinson. *Neurología*. 2016;31(4):231-238. doi:10.1016/j.nrl.2015.05.002
45. Weintraub D, Koester J, Potenza MN, et al. Impulse control disorders in Parkinson disease: A cross-sectional study of 3090 patients. *Arch Neurol*. 2010;67(5):589-595. doi:10.1001/archneurol.2010.65
46. Voon V, Fox SH. Medication-related impulse control and repetitive behaviors in Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2007;64(8):1089-1096. doi:10.1001/archneur.64.8.1089
47. Lim S-Y, Lang AE. The nonmotor symptoms of Parkinson's disease-An overview. *Mov Disord*. 2010;25(S1):S123-S130. doi:10.1002/mds.22786

48. Voon V, Potenza MN, Thomsen T. Medication-related impulse control and repetitive behaviors in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol.* 2007;20(4):484-492. doi:10.1097/WCO.0b013e32826fbc8f
49. Prieto GA, Perez-Burgos A, Palomero-Rivero M, Galarraga E, Drucker-Colin R, Bargas J. Upregulation of D 2 -class signaling in dopamine-denervated striatum is in part mediated by D 3 receptors acting on Ca V 2.1 channels via PIP 2 depletion. *J Neurophysiol.* 2011;105(5):2260-2274. doi:10.1152/jn.00516.2010
50. Lara-González E, Duhne M, Ávila-Cascajares F, Cruz S, Bargas J. Comparison of Actions between L-DOPA and Different Dopamine Agonists in Striatal DA-Depleted Microcircuits In Vitro: Pre-Clinical Insights. *Neuroscience.* 2019;410:76-96. doi:10.1016/j.neuroscience.2019.04.058
51. Weintraub D. Impulse control disorders in Parkinson's disease: A 20-year odyssey. *Mov Disord.* 2019;34(4):mds.27668. doi:10.1002/mds.27668
52. Weintraub D, Claassen DO. Impulse Control and Related Disorders in Parkinson's Disease. In: *International Review of Neurobiology.* ; 2017:679-717. doi:10.1016/bs.irn.2017.04.006
53. Weintraub D. Dopamine and impulse control disorders in Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 2009;64(S2):S93-S100. doi:10.1002/ana.21454
54. Vargas AP, Cardoso FEC. Impulse control and related disorders in Parkinson's disease. *Arq Neuropsiquiatr.* 2018;76(6):399-410. doi:10.1590/0004-282x20180052
55. Callesen MB, Weintraub D, Damholdt MF, Møller A. Impulsive and compulsive behaviors among Danish patients with Parkinson's disease: Prevalence, depression, and personality. *Park Relat Disord.* 2014. doi:10.1016/j.parkreldis.2013.09.006
56. Nirenberg MJ, Waters C. Compulsive eating and weight gain related to dopamine agonist use. *Mov Disord.* 2006;21(4):524-529. doi:10.1002/mds.20757
57. Tahmasian M, Rochhausen L, Maier F, et al. Impulsivity is Associated with Increased Metabolism in the Fronto-Insular Network in Parkinson's Disease. *Front Behav Neurosci.* 2015;9. doi:10.3389/fnbeh.2015.00317
58. Perez-Lloret S, Rey MV, Fabre N, et al. Prevalence and Pharmacological Factors Associated With Impulse-Control Disorder Symptoms in Patients With Parkinson Disease. *Clin Neuropharmacol.* 2012;35(6):261-265. doi:10.1097/WNF.0b013e31826e6e6d
59. de Chazeron I, Durif F, Chereau-Boudet I, et al. Compulsive eating behaviors in Parkinson's disease. *Eat Weight Disord - Stud Anorexia, Bulim Obes.* 2019;24(3):421-429. doi:10.1007/s40519-019-00648-1
60. Gordon EL, Ariel-Donges AH, Bauman V, Merlo LJ. What is the evidence for "food addiction?" A systematic review. *Nutrients.* 2018. doi:10.3390/nu10040477
61. Nakum S, Cavanna AE. The prevalence and clinical characteristics of hypersexuality in patients with Parkinson's disease following dopaminergic therapy: A systematic literature review. *Parkinsonism Relat Disord.* 2016;25:10-16. doi:10.1016/j.parkreldis.2016.02.017
62. 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(10):1119-1127. doi:10.1007/s00702-003-0027-5

63. Antonini A, Cilia R. Behavioural Adverse Effects of Dopaminergic Treatments in Parkinson's Disease. *Drug Saf*. 2009;32(6):475-488. doi:10.2165/00002018-200932060-00004
64. Garcia-Ruiz PJ, Martinez Castrillo JC, Alonso-Canovas A, et al. Impulse control disorder in patients with Parkinson's disease under dopamine agonist therapy: A multicentre study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014. doi:10.1136/jnnp-2013-306787