

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

TÍTULO DEL PROYECTO DE TESIS:

**“PREVALENCIA DEL SINDROME DE DISREGULACION DOPAMINERGICA EN
PACIENTES CON ENFERMEDAD DE PARKINSON DEL HOSPITAL DE
ESPECIALIDADES SIGLO XXI”**

PROTOCOLO QUE PRESENTA:

DRA. ANNA CAROLINA GONZALEZ SAAVEDRA

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE

PSIQUIATRIA

TUTOR Y ASESOR DE TESIS:

Dr. Carlos Hernández Vega

CIUDAD DE MEXICO

FEBRERO 2020



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

AGRADECIMIENTOS

A mi mamá por su incansable lucha, por ser mi cómplice en las buenas y en las malas, por apoyarme en todo momento, por ser la persona que es y por su amor para mí y mis hermanos.

A mis hermanos por ser mis compañeros de vida, por enseñarme a compartir y por apoyarme en mis decisiones.

A mis sobrinos por enseñarme a sonreír de nuevo, por ser mi motor que me impulsa cada día.

A mis amigos, por su apoyo incondicional.

A los Doctores maravillosos que conocí a largo de la especialidad y que me enseñaron tantas cosas que espero aplicar en mi carrera profesional.

A la Dra. Irma Corlay por ser nuestra aliada.

Al Hospital de Especialidades Siglo XXI, que me brindó la oportunidad de hacer lo que más me gusta y que considero mi segunda casa.

DATOS DEL ALUMNO:	
Apellido Paterno	González
Apellido materno	Saavedra
Nombres	Anna Carolina
Teléfono	6181649202
Universidad	Universidad Nacional Autónoma de México.
Facultad	Facultad de Medicina
Carrera	Curso de Especialización en Psiquiatría
Número de Cuenta	516221193
DATOS DE LOS ASESORES:	
Apellido paterno	Hernández
Apellido materno	Vega
Nombre	Carlos
Apellido paterno	Corlay
Apellido materno	Noriega
Nombre	Irma
DATOS DE LA TESIS:	
Título	Prevalencia del síndrome de Disregulación Dopaminérgica en pacientes con Enfermedad de Parkinson del Hospital de Especialidades Siglo XXI.
Año	2019
Registro	R-2019-3601-140

TESISTA

Nombre: Anna Carolina González Saavedra

Especialidad: Psiquiatría

Grado: 4to año

Unidad: Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” Centro Médico Nacional Siglo XXI

Teléfono: 618.1649202

Correo electrónico: caro_gss@hotmail.com

TUTOR Y ASESOR DE TESIS

Nombre: Carlos Hernández Vega

Especialidad: Psiquiatría

Cargo: Médico Adscrito del Servicio de Psiquiatría del Hospital de Especialidades Siglo XXI “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”

Teléfono: 55 03 39 43

Correo electrónico: chv2203@hotmail.com

INVESTIGADORES ASOCIADOS:

Nombre: Irma Sau- Yen Corlay Noriega

Especialidad: Psiquiatría

Cargo: Jefa del servicio de Psiquiatría de la Unidad Médica de Alta Especialidad “Dr. Bernardo Sepúlveda”, Centro Médico Nacional Siglo XXI y Profesora Titular del Curso de especialidad en Psiquiatría de la Unidad Médica de Alta Especialidad “Dr. Bernardo Sepúlveda”, Centro Médico Nacional Siglo XXI

Teléfono: 55 14 51 71 67

Correo electrónico: irmacorlay@hotmail.com

Nombre: Dr. Carlos Eduardo Martínez Cortés

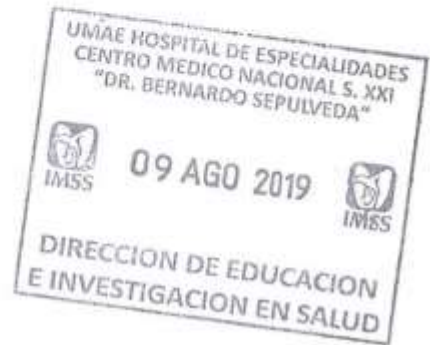
Especialidad: Neurología

Cargo: Médico Adscrito al servicio de Neurología del Hospital de Especialidades Siglo XXI

Teléfono: 5531285212

Correo electrónico: macc1084@hotmail.com


Doctora
Victoria Mendoza Zubieta



JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



Dra. Irma Sau Yen Corlay Noriega
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION EN PSIQUIATRÍA



Dr. Carlos Hernández Vega
Asesor Clínico
PSIQUIATRÍA

MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE PSIQUIATRÍA



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 3601
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES D- BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL
SIGLO XXI

Registro COFEPRIS 17 CI 09 016 034
Registro CONBIOÉTICA CONBIOÉTICA 09 CEI 023 2017082

FECHA Miércoles, 03 de julio de 2019

Dr. Carlos Hernández Vega

PRESENTE

Tengo el agrado de certificar, que el protocolo de investigación con título *Prevalencia del Síndrome de Disregulación Dopaminérgica en pacientes con Enfermedad de Parkinson del Hospital de Especialidades Siglo XXI*, que someto a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológicas y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**.

Número de Registro Institucional
R-2019-3601-142

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en un año de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la renovación del Comité de Ética en Investigación al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dr. Carlos Fredy Cuevas García
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

14/07/2019

IMSS

SECRETARÍA DE SALUD

ÍNDICE.

RESUMEN.....	5
1. ENFERMEDAD DE PARKINSON.....	7
1.1 Definición.....	7
1.2 Cuadro clínico.....	7
1.3 Diagnóstico.....	9
2. SINDROME DE DISREGULACIÓN DOPAMINERGICA.....	9
2.1 Antecedentes.....	9
2.2. Factores de riesgo.....	10
2.3 Prevalencia.....	11
2.4 Trastorno control de impulsos.....	12
2.5 Fisiopatología.....	16
2.6 Cuadro clínico.....	18
2.7 Tratamiento.....	20
2.8 Tratamiento quirúrgico.....	21
JUSTIFICACIÓN.....	24
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	24
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	25
OBJETIVOS.....	25
Objetivo general.....	25
Objetivo específico.....	25
METODOLOGIA.....	26
Tipo de estudio.....	26
Universo de estudio.....	26
Tamaño de muestra.....	26
Tipo de muestreo.....	26
Criterios de inclusión.....	27

Criterios de exclusión.....	27
Procedimiento.....	27
Instrumentos.....	28
Análisis estadístico.....	30
Implicaciones éticas.....	31
Recursos.....	31
RESULTADOS	33
DISCUSIÓN.....	55
CONCLUSIÓN.....	57
BIBLIOGRAFÍA.....	58

RESUMEN.

Introducción. La enfermedad de Parkinson es una de las enfermedades neurodegenerativas más frecuentes después de la enfermedad de Alzheimer, además de los síntomas motores puede presentar síntomas psiquiátricos secundarios al tratamiento que puede afectar la calidad de vida del paciente y sus familiares. Son pocas las publicaciones que existen acerca de algunas de estas complicaciones como el síndrome de disregulación dopaminérgica y trastorno en el control de impulsos en pacientes con Enfermedad de Parkinson, por lo que es importante identificar la prevalencia en nuestra población, así como los pacientes en alto riesgo de desarrollarlo para evitar futuras complicaciones asociados al tratamiento farmacológico y/o quirúrgico de estos pacientes. **Objetivo.** Identificar la prevalencia del síndrome de disregulación dopaminérgica en pacientes con Enfermedad de Parkinson del Hospital de Especialidades Siglo XXI. **Método:** Se llevara a cabo un estudio descriptivo, transversal, observacional. Se evaluarán a pacientes con Enfermedad de Parkinson en protocolo para colocación de estimulador cerebral profundo y pacientes con al menos un año a partir de la colocación del neuroestimulador del Hospital de Especialidades Siglo XXI, se aplicarán cuatro escalas o cuestionarios para conocer estado cognitivo de los pacientes, síntomas depresivos y presencia de síntomas que sugieran síndrome de disregulación dopaminérgica y/o trastorno en el control de impulsos. **Resultados:** Se incluyó un total de 23 pacientes con enfermedad de Parkinson de los cuales 60.9% presentó deterioro cognitivo leve según la escala MOCA, al aplicar la escala Montgomery-Asberg 39.1% puntuó para depresión leve y 13% para depresión moderada. Los trastornos en el control de impulsos más frecuentes con la escala QUIP fueron: 21.7% trastorno por hipersexualidad, 21.7% hobysmo-punding, 17.4% trastorno por compras compulsivas, 13% trastorno por atracón, 8.7% trastorno de juego patológico y 8.7% cumplieron criterios para síndrome de disregulación dopaminérgica. Al realizar análisis bivariado con χ^2 buscando asociación con presencia de síntomas depresivos en pacientes con trastornos del control de impulsos, se encontró relación estadísticamente significativa con los siguientes trastornos: hipersexualidad y hobysmo-punding. No se encontró asociación estadísticamente significativa entre deterioro cognitivo y trastorno del control de impulsos. **Discusión:** Los trastornos neuropsiquiátricos afectan hasta el 90% de los pacientes con Enfermedad de Parkinson en algún punto del curso de su enfermedad. La prevalencia de síndrome de disregulación dopaminérgica en este estudio fue del 8.7%, mayor a la reportado en otros estudios de 3.4 a 4%. La prevalencia del trastorno por control de impulsos varía en diferentes regiones del mundo probablemente por factores socioculturales. **Conclusión:** Es necesario contar con un equipo multidisciplinario compuesto por neurología, neurocirugía, psicología y psiquiatría para brindar una atención de calidad a estos pacientes.

ABREVIATURAS.

SDD: Síndrome de disregulación dopaminérgica.

TCI: Trastorno del control de impulsos.

DBS: Estimulación cerebral profunda

STN- DBS: Estimulador del núcleo subtalámico

EP: Enfermedad de Parkinson

TAC: Tomografía axial computarizada

RM: Resonancia magnética.

PET: Tomografía por emisión de positrones

PREVALENCIA DE SINDROME DE DISREGULACION DOPAMINERGICA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE PARKINSON DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES SIGLO XXI.

Enfermedad de Parkinson.

1.1 Definición.

La enfermedad de Parkinson es una enfermedad progresiva neurodegenerativa asociado a la perdida de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra y pars compacta. (Ayano, 2016)

James Parkinson describió el trastorno como “parálisis temblorosa” en 1817, en ese momento se creía que los sentidos y el intelecto de los pacientes con enfermedad de Parkinson no se veían afectados por la enfermedad. (Callesen, Scheel-Krüger, Kringelbach, & Møller, 2013)

Es la segunda causa de enfermedad neurodegenerativa después de la enfermedad de Alzheimer. Su incidencia varía de 10-18 personas por cada 100 mil personas al año. El género es un factor de riesgo establecido con un rango de 3:2 (hombre-mujer).La incidencia aumenta exponencialmente con la edad y tiene un pico a los 80 años. (Lorraine V. kalia, 2015)

1.2 Cuadro clínico

Los síntomas motores han sido descritos como componentes prominentes de la enfermedad desde la primera descripción por James Parkinson, los principales síntomas incluyen bradicinesia, rigidez muscular, temblor de reposo y deterioro de la postura y la marcha. Los criterios del Banco de Cerebros se utilizan en la clínica y en la investigación clínica para el diagnóstico de la Enfermedad de Parkinson. (Lorraine V. kalia, 2015)

Criterios del Banco de Cerebros de la Sociedad de la Enfermedad de Parkinson:
<p>Paso 1. Diagnóstico del síndrome parkinsoniano</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bradicinesia: lentitud del inicio voluntario del movimiento con reducción progresiva de la velocidad y amplitud de acciones repetitivas más una de las siguientes características: - Rigidez muscular - Temblor de reposo 4-6 hz - Inestabilidad postural: no causada por vía visual primaria, cerebelar o disfunción propioceptiva.
<p>Paso 2. Criterios de exclusión</p> <ul style="list-style-type: none"> - Historia de accidentes cerebrovasculares repetidos con progresión de características parkinsonianas. - Historia de traumatismos repetidos en la cabeza. - Historia de encefalitis - Tratamiento neuroléptico al inicio de los síntomas - Respuesta negativa a altas dosis de levodopa (si mal absorción excluida) - Remisión sostenida - Afectación unilateral después de tres años. - Temprana participación autonómica. - Demencia temprana con alteraciones memoria, lenguaje, praxias. - Crisis oculogiras. - Parálisis supranuclear de la mirada. - Signo de Babinski - Signos cerebelosos - Presencia de un tumor cerebral o hidrocefalia comunicante en RM o TAC.
<p>Paso 3. Criterios de soporte.</p> <p>Una o más de las siguientes características son requeridas para el diagnóstico definitivo de la Enfermedad de Parkinson:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Inicio unilateral - Temblor de reposo - Asimetría persistente - Respuesta excelente a levodopa (70-100%) - Corea severa inducida por levodopa - Respuesta a levodopa por 5 años o más - Curso clínico de 10 años o más.

Los síntomas no motores se presentan frecuentemente en la Enfermedad de Parkinson antes de los síntomas motores, los síntomas no motores incluyen disfunción olfatoria, deterioro cognitivo, síntomas psiquiátricos, trastornos del sueño, disfunción autonómica, dolor y fatiga. (Ayano, 2016)

1.3 Diagnóstico de la Enfermedad de Parkinson.

El diagnóstico clínico de la Enfermedad de Parkinson se basa en la presencia de características motoras parkinsonianas, bradicinesia, rigidez y temblor en reposo. No debe haber banderas rojas que sugieran una causa alternativa del parkinsonismo incluyendo enfermedades neurodegenerativas como la parálisis supranuclear progresiva, atrofia de múltiples sistemas y degeneración corticobasal. Aunque el estándar de oro para el diagnóstico de la Enfermedad de Parkinson es la evaluación neuropatológica no existen criterios diagnósticos patológicos estándar para la Enfermedad de Parkinson. (Lorraine V. kalia, 2015)

Síndrome de Disregulación Dopaminérgica.

2.1 Antecedentes.

La terapia de remplazo dopaminérgica usada para restaurar los niveles normales de dopamina en vías motoras y aliviar los síntomas motores, puede estimular anormalmente el sistema mesocortico-límbico en una minoría de casos vulnerables iniciando trastornos adictivos. (SS, AH, & AJ, 2009) (Cilia et al., 2014)

A largo plazo se asocia con una serie de complicaciones motoras (discinesias, fenómeno on-off), esto puede inducir activación psicomotora y desordenes del comportamiento, similares a aquellos después del uso excesivo de anfetaminas y cocaína. Sorpresivamente el potencial adictivo de la terapia de remplazo dopaminérgica no se había estudiado. (Cilia et al., 2014)

En el 2000 *Giovannoni et al* reporto una serie de casos en pacientes con desordenes del comportamiento con auto- medicación y adicción, el cual llamo “disregulación hedonística homeostática”. Posteriormente con la observación que muchos de estos comportamientos mejoraban con la reducción de la terapia de remplazo dopaminérgica, se prefirió el termino de síndrome de disregulación dopaminérgica. (SS et al., 2009)

Este síndrome se define como una adicción a la terapia de remplazo dopaminérgica con fluctuaciones en el ánimo y comportamientos adictivos, es un estado similar a la adicción, con toma de dosis inapropiadas de medicamentos dopaminérgicos ya que estos pacientes típicamente se quejan de la pérdida de efectos beneficiosos con su tratamiento. Este consumo en espiral tiende a empeorar la tolerancia a los fármacos y las fluctuaciones neuropsiquiátricas y puede conducir a un síndrome en el que además de la adicción hay cambios en su estado de ánimo frecuentes, con hipomanía durante el estado “on” y un estado negativo por la abstinencia en el “off” caracterizado por disforia, irritabilidad y ansiedad, todos síntomas típicos por la abstinencia a sustancias. (Ardouin et al., 2009)

El síndrome de disregulación dopaminérgica ocurre en un grupo de pacientes vulnerables con enfermedad de Parkinson quienes típicamente experimentan una excelente respuesta inicial a la levodopa. (Witjas, Eusebio, Fluchère, & Azulay, 2012)

Los pacientes pueden describir una ineffectividad de sus medicamentos y evitan los períodos afectivos negativos que ocurren durante los períodos “off”, que es la principal razón para mantener las dosis inapropiadas. En este síndrome los períodos “off” de disforia (depresión, ansiedad, ataques de pánico), parecen ser desproporcionados en comparación a los períodos “off” de incapacidad motora. También una minoría de pacientes describe una subida en su estado de ánimo después de tomar los medicamentos. (SS et al., 2009)

Este síndrome se ha relacionado principalmente con levodopa y agonistas dopaminérgicos potentes como apomorfina, pero puede ocurrir con cualquier agonista dopaminérgico. Probablemente es infra diagnosticado por que los pacientes no se quejan de su comportamiento y los médicos pueden olvidar preguntar sobre este. (SS et al., 2009)

2.2 Factores de riesgo para Síndrome de Disregulación Dopaminérgica.

Factores de riesgo relacionados como impulsividad y búsqueda de sensaciones han sido consistentemente asociados con dependencia a sustancias, craving y

vulnerabilidad a la recaída, rasgos de personalidad con sensación de búsqueda que incluyen búsqueda de novedad y sensaciones, se piensa que están mediados por el sistema límbico dopaminérgico. En contraste los pacientes con enfermedad de Parkinson se han descrito como laboriosos, anhedónicos, obsesivos, cautelosos, inflexibles y desinteresados en tomar riesgos. A diferencia de los rasgos de personalidad en Enfermedad de Parkinson, el subgrupo de pacientes con este síndrome tiene un pasado experimental con uso de sustancias, altas puntuaciones en escalas de búsqueda de sensaciones y más consumo de alcohol que los controles. (SS et al., 2009)(Krack et al., 2018)

Pezzella et al entrevistó a 220 pacientes para descartar síndrome de disregulación dopaminérgica y encontró una relación entre este síndrome e historia de trastornos del estado de ánimo y uso previo de terapia de remplazo dopaminérgica (especialmente agonistas dopaminérgicos) como monoterapia o en combinación. (Hwynn & Fernandez, 2011)

2.3 Prevalencia del Síndrome de Disregulación Dopaminérgica.

La prevalencia en la población general en pacientes con enfermedad de Parkinson es actualmente desconocida. En un estudio de Reino Unido se encontró en 15 de 364 pacientes con enfermedad de Parkinson que fueron cribados para este síndrome, dando una prevalencia de 4.1%. Resultados similares se presentaron en una clínica para trastornos del movimiento en Italia, con 7 de 202 pacientes (3.4%) con enfermedad de Parkinson exhibieron este síndrome. La prevalencia reportada en centros especializados para enfermedad de Parkinson es de 3-4% para el síndrome de disregulación dopaminérgica y de 13.6% para trastorno por control de impulsos.(Cilia et al., 2014)

En el estudio DOMINION se realizó una entrevista semiestructurada y una escala de calificación o los criterios diagnósticos se usaron para evaluar la frecuencia de los cuatro trastornos del control de impulsos principales en 3090 pacientes con Enfermedad de Parkinson en 46 centros de trastornos del movimiento en EU y Canadá. Uno o más trastornos en el control de impulsos fueron identificados en 13.6% de los pacientes (juego patológico en 5%, hipersexualidad en 3.5%, compras

compulsivas en 5.7%, y trastorno por atracón en 4.3%; y 3.9% de los participantes tenían dos o más trastornos en el control de impulsos. (Weintraub & O Claassen, 2017)

2.4 Trastorno por control de impulsos.

La impulsividad es el principal síntoma de este trastorno que se caracteriza por participar en actividades repetitivas y compulsivas a pesar de sus consecuencias adversas. Los pacientes no pueden resistir el impulso a pesar de que puede ser de riesgo; lo reportan como impulsos irresistibles, sin sentido, e intrusivos. (Vargas & Cardoso, 2018)

Frecuentemente este trastorno es infra diagnosticado en pacientes con Parkinson, ya que la mayoría de los pacientes no proveen información acerca de estos comportamientos por la falta de conocimiento de que estos síntomas pueden estar relacionados a la enfermedad de Parkinson o a su tratamiento. (Witjas et al., 2012)

Los trastornos en el control de impulsos son una clase de trastornos psiquiátricos caracterizados por una falla para resistir una tentación o impulso o de llevar a cabo un acto que puede dañar a uno mismo o a los demás. Para calificar como trastorno estos comportamientos y sus síntomas deben interferir en algunas áreas del funcionamiento, incluyendo actividades vida diaria, relaciones y laboral. La naturaleza repetitiva, excesiva, compulsiva de estos comportamientos puede ser debilitante. (Weintraub & O. Classen, 2017)

El trastorno en el control de impulsos es similar al trastorno obsesivo compulsivo porque los pacientes experimentan dificultades para resistir el deseo de involucrarse en comportamientos específicos que interfiere con sus actividades típicas. También son similares a trastornos asociados con el uso de sustancias porque los individuos afectados desarrollan tolerancia y abstinencia. Una característica que distingue los TCI del trastornos obsesivo compulsivo y lo acerca más al trastorno por abuso de sustancias es la naturaleza ego sintónica de los comportamientos. (Vargas & Cardoso, 2018)

Los trastornos del control de impulsos más frecuentes en pacientes con síndrome de disregulación dopaminérgica son juego patológico, compras compulsivas, hipersexualidad, y trastorno por atracón. (Krack et al., 2018)

Se han conceptualizado como “adicciones del comportamiento” por su similitud con adicción a las drogas o dependencia a sustancias, una vez que se desarrollan estas conductas los pacientes no entienden o reconocen la severidad de sus acciones o las ocultan con resultados devastadores sociales y financieros para ellos y sus familias. (Cossu, Rinaldi, & Colosimo, 2018)

a) Juego patológico: Consiste en un patrón de comportamiento desadaptativo, persistente y recurrente con incapacidad de resistirse al impulso de jugar a pesar de sus consecuencias destructivas. La prevalencia del juego patológico en pacientes con enfermedad de Parkinson se estima en un 7.1 %. Factores de riesgo asociados son: género masculino, inicio temprano de síntomas motores, depresión severa y ansiedad. (Ardouin et al., 2009).

En una revisión bibliográfica las máquinas tragamonedas fueron el modo más frecuente de juego patológico en 33% de los pacientes, seguido de asistencia al casino en 21%, juegos de azar por internet en 20%, lotería en 16%, carreras de caballos y bingo 5%. (Cossu et al., 2018)(Vargas & Cardoso, 2018).

Criterios diagnósticos del juego patológico DSM- 5:

A. Juego patológico problemático, persistente y recurrente que provoca un deterioro o malestar clínicamente significativo y se manifiesta porque el individuo presenta cuatro o más de los siguientes criterios durante un período de 12 meses.

1. Necesidad de apostar cantidades de dinero cada vez mayores para conseguir la excitación deseada.
2. Esta nervioso o irritado cuando intenta reducir o abandonar el juego.
3. Ha hecho esfuerzos repetidos para controlar, reducir o abandonar el juego, siempre sin éxito.
4. A menudo tiene la mente ocupada en las apuestas (p. ej reviviendo continuamente con la imaginación experiencia de apuestas pasadas, condicionando o planificando su próxima apuesta, pensando en formas de conseguir dinero para apostar).
5. A menudo apuesta cuando sienta desasosiego (p. ej desamparo, culpabilidad, ansiedad, depresión).
6. Después de perder dinero en las apuestas suele volver otro día para intentar ganar (“recuperar” las pérdidas)
7. Miente para ocultar su grado de implicación en el juego.
8. Ha puesto en peligro o ha perdido una relación importante, un empleo o una carrera académica o profesional a causa del juego
9. Cuenta con los demás para que le den dinero para aliviar su situación financiera desesperada provocada por el juego.

b) Compras compulsivas: En algunos países desarrollados realizar compras es un pasatiempo y las compras frecuentes no significa un trastorno. Sin embargo las personas con este desorden describen un impulso o ansiedad que solo finaliza cuando realizan la compra, los pacientes pueden terminar con deudas y sus casas llenas de mercancía no utilizada. (Cossu et al., 2018)

c) Hipersexualidad: Se define como un tiempo excesivo consumido por fantasías sexuales y en la planeación para involucrarse en conductas sexuales, las cuales pueden interferir con objetivos, actividades y obligaciones. La actividad sexual también puede convertirse en una respuesta a eventos estresantes de la vida sin medir el daño físico o emocional para sí mismo o para los demás. Otros comportamientos incluyen el uso excesivo de pornografía, promiscuidad, exhibicionismo y parafilias. (Vargas & Cardoso, 2018)

d) Trastorno por atracón: Se incluye en trastornos de la alimentación en el DSM-5, que incluye todas aquellas conductas caracterizadas por una perturbación de la alimentación o conducta relacionada con la alimentación que resultan en la alteración del consumo o la absorción de los alimentos y que afectan la salud física o el funcionamiento psicosocial. Los criterios de trastorno por atracón incluyen los episodios de atracones en ausencia de cualquier comportamiento compensatorio, además en contraste con la bulimia nervosa este trastorno tiende a fluctuar con períodos libres de perturbaciones. (Cossu et al., 2018)

Criterios diagnósticos de Trastorno por atracón DSM-5:

A. Episodios recurrentes de atracones. Un episodio de atracón se caracteriza por los dos hechos siguientes:

1. Ingestión en un período determinado (p. ej dentro de un período cualquiera de dos horas) de una cantidad de alimentos que es claramente superior a la que la mayoría de las personas ingeriría en un período similar en circunstancias parecidas.

2. Sensación de falta de control sobre lo que se ingiere durante el episodio (p. ej sensación de que no se puede dejar de comer o no se puede controlar lo que se ingiere o la cantidad de lo que se ingiere).

B. Los episodios de atracones se asocian a tres o más de los hechos siguientes:

1. Comer mucho más rápidamente de lo normal.

2. Comer hasta sentirse desagradablemente lleno.

3. Comer grandes cantidades de alimentos cuando no se siente hambre físicamente.

4. Comer solo debido a la vergüenza que se siente por la cantidad que se ingiere.

5. Sentirse luego adisgusto con uno mismo, deprimido o muy avergonzado.

C. Malestar intenso respecto a los atracones.

D. Los atracones se producen de promedio, al menos una vez a la semana durante tres meses.
E. El atracón no se asocia a la presencia recurrente de un comportamiento compensatorio inapropiado como en la bulimia nerviosa y no se produce exclusivamente en el curso de la bulimia o la anorexia nerviosa.

e) *Hobysmo*: es un comportamiento impulsivo- compulsivo que comprende acciones repetitivas como realizar ejercicio excesivo, navegar por internet, lectura, trabajo en proyectos, jardinería, pintura o costura. (Krack et al., 2018)

f) *Punding*: este término se describió primero en pacientes adictos a cocaína y anfetaminas; incluye comportamientos motores estereotipados caracterizados por acciones repetitivas, sin propósito, como realizar manipulaciones repetidas, exámenes, aseo, escritura, lavado, jardinería, desmantelamiento de computadoras y otros equipos técnicos. La prevalencia varía según los estudios de 3-14% y aumenta en pacientes con altas dosis de levodopa. Este comportamiento suele realizarse durante la noche en la mayoría de los pacientes y cuando están en estado “on”. Algunos pacientes describen la actividad como calmante y se irritan cuando los interrumpen. (Witjas et al., 2012)(Hwynn & Fernandez, 2011)

Factores asociados con punding y hobysmo incluyen impulsividad, baja calidad de vida relacionada con la enfermedad, menor edad de inicio de EP, sexo masculino, insomnio, tabaquismo, abuso de sustancias, ansiedad, síntomas psicóticos, coleccionismo. (Vargas & Cardoso, 2018)

Un amplio espectro de comportamientos han sido descrito y algunos autores lo definen como “participación excesiva en un pasatiempo o en una actividad”. A pesar de que algunos de estos comportamientos pueden no ajustarse a la definición de “punding” (denominados hobysmo por algunos) son repetitivos y difíciles de desconectar. (Lim, Evans, & Miyasaki, 2008)

Aunque los trastornos por control de impulsos son comunes en pacientes con síndrome de disregulación dopaminérgica, la mayoría de los pacientes con trastorno en control de impulsos no usan medicamentos dopaminérgicos de forma compulsiva; varios autores han reportado que más de un comportamiento (como juego patológico e hipersexualidad) pueden ocurrir independientemente de que

presenten el síndrome. En contraste la mayoría de los casos de punding reportados ocurren en pacientes con el síndrome de disregulación dopaminérgica. (Witjas et al., 2012)

En el estudio DOMINION, los trastornos por control de impulsos fueron más comunes en pacientes tratados con agonistas dopaminérgicos que en pacientes que no los tomaban. Estos medicamentos se asociaron con un aumento de 2 a 3.5 veces de tener un trastorno en el control de impulsos. (Weintraub & O Classen, 2017)

2.5 Fisiopatología del Síndrome de Disregulación Dopaminérgica.

Conceptos actuales sugieren que las adicciones convergen en el sistema de recompensa mesolímbica. Todas las drogas de abuso activan la transmisión dopaminérgica en el núcleo accumbens y la exposición crónica tiene efectos neuroplásticos en este sistema. Varias áreas cerebrales interactúan con el área tegmental ventral y el núcleo accumbens, incluyendo amígdala, hipocampo y regiones de la corteza frontal que median la recompensa y la adicción. (Lim et al., 2008)

En pacientes con Parkinson la sobreactivación del sistema mesolímbico-dopaminérgico por la exposición a medicamentos dopaminérgicos puede ejercer efectos reforzadores llevando a trastornos adictivos. (Krack et al., 2018)

La exposición repetida a estimulación dopaminérgica no pulsátil de las áreas denervadas en circuitos corticoestriados está acompañado de aumento en las respuestas motoras y en el comportamiento de estos medicamentos, este fenómeno es llamado “sensibilización” juega un papel crucial. Los mecanismos neurobiológicos incluyen cambios pre y post sinápticos. La degeneración presináptica de las neuronas nigroestriadas y mesocorticolímbicas conducen a la pérdida de la capacidad de la síntesis de dopamina, de su almacenamiento, liberación y recaptación lo que resulta en fluctuaciones no fisiológicas en la concentración de dopamina. Además la liberación pulsátil de la terapia de remplazo

dopaminérgica induce a cambios post-sinápticos favoreciendo la transducción de señales y la potenciación. La sensibilización del estriado ventral en pacientes con síndrome de disregulación dopaminérgica en respuesta a levodopa se correlaciona con la necesidad de medicamento. (Lim et al., 2008)

Las partes del cerebro más implicadas en el desarrollo del trastorno en control de impulsos incluyen: la corteza orbitofrontal medial y posiblemente la corteza frontal ventromedial, que están involucradas en la planeación y el juicio, el estriado ventral (particularmente el núcleo accumbens) el cual es crucial para el sistema de recompensa. La amígdala la cual se encarga de respuestas condicionadas y el procesamiento emocional y el tálamo. (Weintraub & O'Carroll, 2017)

Las alteraciones en los circuitos estriado - talámico - corticales contribuyen al desarrollo del trastorno del control de impulsos, con proyecciones que involucran la posición más ventral del cuerpo estriado (incluyendo la amígdala) implicado en la impulsividad y aquellos que comprometen el estriado dorsal implicado en hábitos motores y compulsividad. (Krack et al., 2018)

Similar a trastornos por el uso de sustancias, el trastorno por control de impulsos emerge después de la exposición a recompensas que después se convierten en compulsivas. Durante la primera instancia de la recompensa hay una activación inesperada del estriado ventral que provoca una fuerte respuesta emocional y un aumento de la dopamina en el estriado ventral, después de que la acción es repetida estos comportamientos se asocian con un intenso "craving". Los cambios estriatales parecen ser necesarios para la conversión de una conducta impulsiva en una conducta compulsiva. (Lim et al., 2008)

Los receptores D3 están concentrados en estriado ventral, globo pálido, putamen, núcleo medial y dorsal del tálamo, los cuales juegan un rol en la vías de adicción mesolímbicas. En contraste los receptores D1 y D2 se expresan principalmente en estriado dorsal donde facilitan la función motora y otros aspectos de la función cognitiva a través de las vías nigroestriadas. Los agonistas dopaminérgicos más comúnmente usados activan desproporcionadamente la vía mesolímbica frente a las vías motoras y es más probable que induzcan comportamientos del trastorno

por control de impulsos, en comparación con la levodopa. (Kon, Ueno, Haga, & Tomiyama, 2018)

Hay una fuerte relación entre agonistas dopaminérgicos y el trastorno en el control de impulsos. Un estudio inicial implicó el pramipexol, un agonista dopaminérgico con selectividad relativa al receptor D3 (10 veces más potente en D3 que en D2). Un estudio en primates con PET mostró que el pramipexol afectaba la actividad principalmente en la corteza prefrontal y límbica. Estos autores postularon que la conducta desinhibida puede estar mediado en parte por la activación de D3 en la corteza orbitofrontal, la región donde se observó la mayor respuesta al pramipexol. (Lim et al., 2008)

Recientemente varios autores presentaron resultados apoyando la hipótesis que los síndromes del comportamiento dependen de alteraciones en el balance entre el estriado dorsal depletado y la dominancia del relativamente intacto estriado ventral (incluyendo el núcleo accumbens) en estadios tempranos de la enfermedad. (Hack et al., 2014)

2.6 Cuadro clínico.

Los criterios diagnósticos propuestos por *Giovanoni* para síndrome de disregulación dopaminérgica: a) respuesta documentada a levodopa, b) necesidad de aumentar las dosis de la terapia de remplazo dopaminérgica superior a aquellas requeridas para el control de los signos y síntomas de Parkinson, c) patrón de uso patológico: expresado por la necesidad de aumento de la terapia de remplazo dopaminérgica a pesar de la presencia de discinesias en período “on”, acumulamiento de medicamento, tener un comportamiento de búsqueda, falta de voluntad para disminuir la terapia, o en ausencia tener distonías dolorosas, d) fallas en el comportamiento social u ocupacional: pleitos, conducta violenta, ausencia o pérdida del trabajo, dificultades legales, problemas con la familia, e) desarrollo de síndrome afectivo: hipomaníaco o maníaco, f) desarrollo de estado de abstinencia caracterizado por disforia, depresión, irritabilidad o ansiedad, al disminuir la dosis

de la terapia de remplazo dopaminérgica g) duración de la alteración por al menos 6 meses. (SS et al., 2009)

El consumo en espiral de medicamentos dopaminérgicos tiende a empeorar la tolerancia al fármaco y las complicaciones neuropsiquiátricas y puede llevar a un síndrome de disregulación dopaminérgica en el cual además de la adicción a la dopamina, se observan cambios de humor con hipomanía en el estado ON y un estado de abstinencia caracterizado por disforia, depresión, irritabilidad, ansiedad. Es común la agresividad, la violencia, irritabilidad, baja tolerancia a la frustración y violencia ocasional, estos trastornos de conducta pueden tener consecuencias devastadoras con aislamiento social, ruptura matrimonial, dificultades legales o financieras. (Witjas et al., 2012)

Pezzella y col. utiliza los siguientes criterios para el síndrome: a) Enfermedad de Parkinson con respuesta a la levodopa, b) necesidad de aumentar la dosis de la terapia de remplazo dopaminérgica más allá de la requerida para el control de los signos y síntomas parkinsonianos, d) patrón de uso patológico (abuso crónico de la medicación, excluyendo el aumento ocasional cuando se experimenta un apagado repentino) y trastornos del ánimo (depresión, ansiedad, estado hipomaniaco, euforia), trastornos del comportamiento (juego patológico, compras compulsivas, hipersexualidad, agresión, o alteración en la percepción. (De La Casa-Fages & Grandas, 2012)

Pacientes con Parkinson, con trastorno en control de impulsos y síndrome de disregulación dopaminérgica presentan altas tasas de psicopatología en el eje I incluyendo síntomas depresivos, psicosis y alto consumo de alcohol. (Lim et al., 2008)

Los efectos psicotrópicos de los medicamentos dopaminérgicos en un inicio pueden representar beneficios para los pacientes y sus familias, el mejor ejemplo es “*la luna de miel*” experimentada por la mayoría de los pacientes cuando inician la terapia de remplazo. Mientras los pacientes previamente tenían disminución del movimiento, pérdida de la energía y fatiga, estos síntomas pueden ser revertidos por la terapia

de remplazo dopaminérgica llevando a un aumento de la energía y motivación que se expresa como “hobysmo” o creatividad. (Krack et al., 2018)

2.7 Tratamiento.

El manejo de los trastornos en control de impulsos consiste en la educación de paciente y sus cuidadores. El potencial de adicciones del comportamiento debe ser discutido con los pacientes y sus cuidadores en el contexto de los posibles efectos secundarios de la medicación para la enfermedad de Parkinson antes del inicio del tratamiento especialmente con los agonistas dopaminérgicos. Los pacientes deben ser interrogados acerca de sus pasatiempos y la calidad del sueño ya que la mayoría de los pacientes con compulsiones tiene una reducción del sueño secundaria y actividades nocturnas. La identificación de pacientes de mayor riesgo permitiría un seguimiento más cercano. (Witjas et al., 2012)

Dado que el trastorno por control de impulsos está fuertemente asociado con los agonistas dopaminérgicos el primer paso es reducir los agonistas dopaminérgicos. Sin embargo la disminución abrupta o discontinuación de los agonistas dopaminérgicos puede ser complicada con la reemergencia de signos motores, apatía o síndrome de abstinencia. Por lo tanto ante adicciones del individuo con repercusión social aceptable, los agonistas dopaminérgicos solo deben disminuirse por debajo del umbral para inducir trastornos del comportamiento. (Krack et al., 2018)

Hay reportes de varios medicamentos para tratar las compulsiones relacionadas con la terapia de remplazo dopaminérgica, sin embargo los datos son limitados y no permiten pautas de tratamiento. Los antipsicótico atípicos, antidepresivos, antiepilépticos se ha encontrado que tienen algún beneficio. (Witjas et al., 2012)

Antagonistas de opioides y estabilizadores del ánimo como litio, valproato y carbamazepina, se han utilizado en el juego patológico, sin embargo hay poca experiencia en pacientes con Enfermedad de Parkinson. Algunas investigaciones con respecto a estos agentes han visto que particularmente el litio y el valproato pueden estar asociadas con un mayor riesgo de parkinsonismo. El papel de la

amantadina se ha sugerido en consumidores de cocaína con abstinencia. (SS et al., 2009)

2.8 Tratamiento quirúrgico.

La estimulación cerebral profunda del núcleo subtalámico mejora la incapacidad motora de un 33-67%, las fluctuaciones motoras en 73-83% y permite la reducción en la dosis antiparkinsonianos en un 40% comparado con el estado preoperatorio. Sin embargo los síntomas no motores de la Enfermedad de Parkinson como trastorno por control de los impulsos, punding y síndrome de disregulación dopaminérgica no han sido totalmente estudiados. (Hwynn & Fernandez, 2011)

La relación entre estimulación cerebral profunda y síndrome de disregulación dopaminérgica en pacientes con enfermedad de Parkinson sigue siendo no clara. (Cilia et al., 2014)(Eusebio et al., 2013)

Debido a los resultados contradictorios en la literatura, los neurólogos son incapaces de predecir el resultado en el comportamiento de sus pacientes al proponer el estimulador subtalámico a sus pacientes. Varias causas de efectos secundarios psíquicos transitorios y crónicos se han propuesto estos incluyen:

- a) Adaptación a la mejoría motora puede ser difícil desde un punto de vista psico-social familiar, debido a expectativas no realistas.
- b) La cirugía puede permitir una descompensación de síntomas psiquiátricos pre-mórbidos.
- c) El efecto directo del estimulador cerebral en áreas límbicas-asociativas del núcleo subtalámico, explica algunas modificaciones en el comportamiento o emocionales: bienestar agudo con efectos psicoestimulantes como euforia y disminución de la sedación, manía, comportamiento impulsivo en situaciones de conflicto, mejoría en trastorno obsesivo compulsivo y mejoría de la apatía con estimulación aguda o en contraste aumento de la apatía en estimulación crónica subtalámica. (Lhommée et al., 2012)

Mientras en algunos estudios prospectivos el estimulador STN- DBS, permite la mejoría en el síndrome de disregulación dopaminérgica y adicciones del comportamiento (probablemente relacionadas a la disminución en terapia de remplazo), estudios retrospectivos han reportado no mejoría o incluso empeoramiento de adicciones del comportamiento preexistentes o incluso el inicio de nuevas adicciones después del estimulador (Weintraub & O. Claasen) (Abbes et al., 2018)

Eusebio et al, evaluaron los resultados del estimulador (STN – DBS) en términos de uso compulsivo de medicamentos dopaminérgicos en pacientes seleccionados para cirugía, se observó una disminución en el uso de compulsivo de medicamentos así como de adicciones del comportamiento un año después de la colocación del estimulador en núcleo subtalámico.(Eusebio et al., 2013)

La mayoría de los estudios han observado a los pacientes de 6 meses hasta 1 año, excepto para tres estudios. *Amami et al* observaron a sus pacientes por 3 años después de la colocación del DBS y los TCI de *novo* fueron transitorios. El estudio de *Abbes* observaron a 69 pacientes usando la escala de Ardouin para Parkinson por 6 años, encontraron que los TCI y el síndrome de disregulación dopaminérgica disminuyeron excepto el trastorno por atracción e hipersexualidad. Previamente se ha reportado que los TCI de *novo* se desarrollaron después del colocación del neuroestimulador cuando se siguieron por un año. (Abbes et al., 2018; Amami et al., 2015).

En el estudio de *Kim et al* se siguieron a los pacientes por 7 años después de la colocación del neuroestimulador, encontraron que todos los pacientes con TCI preoperatorio mejoraron con el DBS y que los TCI que se desarrollaron hasta un año después de la colocación fueron transitorios. Algunos pacientes desarrollaron un TCI de *novo* a pesar de la reducción de los agonistas dopaminérgicos y el total de dosis de levodopa en estado preoperatorio. Lo que sugiere que el DBS tiene un efecto directo en el TCI al menos parcialmente. Cambiar la estimulación hacia la continua en lugar de la dopaminérgica pulsátil después del DBS puede ser el mecanismo potencial. (Kim et al., 2018)

Si el núcleo subtalámico o el globo pálido interno es un mejor blanco para el estimulador aún es materia de debate. Para pacientes con psicopatología desinhibitoria el núcleo subtalámico puede parecer un mejor objetivo porque tiene mayores efectos sobre el parkinsonismo y permite la reducción de medicamentos. En contraste la terapia farmacológica permanece sin cambios después del DBS en globo pálido interno. Por otra parte el núcleo subtalámico es una estructura más pequeña y compacta y puede ser difícil incidir en la parte motora sin incidir en los dominios que están asociados a funciones motivacionales, emocionales y cognitivas; el procesamiento asociativo y de información límbica, ha sido cada vez más reconocido y en algunos pacientes parece inducir fallas en el control cognitivo y en el control de impulsos. (Lim et al., 2008)

Debido al pequeño tamaño del núcleo subtalámico la estimulación con electrodos dentro del territorio sensoriomotor puede dar lugar a la propagación de la corriente a áreas asociativas y límbicas así como a estructuras circundantes. Estudios de imagen han encontrado que el estimulador induce modificaciones metabólicas en estructuras corticales y subcorticales relacionadas a circuitos límbicos y asociativos (Weintraub & O. Classen, 2017)

Justificación

El síndrome de disregulación dopaminérgica y el trastorno por control de impulsos en pacientes con enfermedad de Parkinson tienen un impacto significativo en la calidad de vida y la función, así como en las relaciones interpersonales, y se asocian con significativas comorbilidades psiquiátricas.

Son pocas las publicaciones de este síndrome acerca de su presentación, factores de riesgo y tratamiento; los estudios hasta este momento se basan en reportes de casos y pequeños estudios de casos y controles, lo que limita nuestro conocimiento acerca del mismo. Es poca la atención que se ha presentado a este síndrome en comparación con el trastorno en el control de impulsos, a pesar de sus consecuencias negativas tanto personales como familiares.

Planteamiento del problema

La prevalencia real de este síndrome es desconocida, ya que es frecuentemente minimizado por las personas afectadas y sus familiares a pesar del impacto físico y psicosocial en los pacientes, además en algunas ocasiones el médico no lo busca intencionadamente.

El uso indebido de dopamina ocurre principalmente en pacientes jóvenes con complicaciones motoras severas y altas dosis de levodopa, lo que se superpone con los criterios de selección para el neuroestimulador, por lo que los candidatos para esta cirugía pueden representar un grupo de pacientes con alta prevalencia de este síndrome.

Es necesario identificar los grupos de riesgo en pacientes con enfermedad de Parkinson para facilitar una intervención temprana y minimizar su impacto tanto en la vida del paciente como de sus familiares, ya que estos últimos muchas veces son afectados por la conducta del paciente sin saber el motivo de su comportamiento lo que los lleva a frustración o enojo por parte sus familiares y/o cuidadores. Esto a su vez ayudara al clínico a buscar estrategias de prevención, mejorar la comprensión y limitar el daño potencial.

En cuanto al tratamiento aún existe controversia sobre el efecto de la estimulación cerebral profunda en este síndrome, por lo que un mayor conocimiento del mismo nos ayudara a identificar que pacientes se beneficiaran de dicha intervención quirúrgica y/o los síntomas neuropsiquiátricos que pudieran presentarse posterior a la misma.

Pregunta de investigación

¿Cuál es la prevalencia del síndrome de disregulación dopaminérgica en pacientes con Enfermedad de Parkinson del Hospital de especialidades Siglo XXI?

Hipótesis

La prevalencia del síndrome de disregulación dopaminérgica en pacientes con enfermedad de Parkinson del Hospital de Especialidades acorde a estadísticas previas se espera puede ser menor al 5%

Objetivos.

Objetivo general.

- Conocer la prevalencia del síndrome de disregulación dopaminérgica en pacientes con enfermedad de Parkinson del Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI.

Objetivos específicos.

- Medir la prevalencia de síndrome de disregulación dopaminérgica en pacientes seleccionados para colocación del neuroestimulador y en

pacientes a quienes ya se les ha colocado y tienen al menos un año a partir de su colocación.

- Identificar los trastornos del control de impulsos más frecuentes en pacientes con enfermedad de Parkinson.
- Conocer los trastornos del control de impulsos más frecuentes en pacientes con síndrome de disregulación dopaminérgica.
- Cuantificar la prevalencia de trastorno depresivo en pacientes con disregulación dopaminérgica y/o trastorno en el control de impulsos.

Metodología.

Tipo de estudio

Se trata de un estudio, transversal, descriptivo, observacional.

Universo de estudio

Se incluirán a los pacientes con enfermedad de Parkinson del Hospital de Especialidades CMN siglo XXI, candidatos para colocación de estimulación cerebral profunda, así como a los pacientes con al menos un año a partir de la colocación del neuroestimulador, que acudan a la consulta externa de neurología y/o psiquiatría.

Tamaño de la muestra

A conveniencia, pacientes captados entre el período de mayo a octubre del 2019 en la consulta de neurología y/o psiquiatría.

Tipo de muestreo

Se seleccionaran a los pacientes con un muestreo por conveniencia, no probabilístico.

Selección de la muestra

Criterios de inclusión:

- Pacientes del Hospital CMN Siglo XXI con diagnóstico de enfermedad de Parkinson.
- Pacientes en protocolo de estudio para colocación de estimulación cerebral profunda.
- Pacientes con al menos un año a partir de la colocación del estimulador.
- Pacientes que acepten participar en el estudio.
- Audición, visión y condición física adecuadas para realizar evaluaciones o acudir a las entrevistas.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con trastorno neurocognitivo mayor o demencia, excluidos con una puntuación inferior en el MOCA <17 puntos.
- Pacientes con algún tipo de privación sensorial.
- Pacientes que no cumplan criterios para colocación de neuroestimulador.
- Pacientes que no acepten participar en el estudio o no firmen consentimiento informado.

Procedimiento.

Se invitará a participar a los pacientes con Enfermedad de Parkinson del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepulveda Gutiérrez” Centro Médico Nacional Siglo XXI, candidatos para colocación de neuroestimulador y pacientes que tienen al menos un año a partir de su colocación; se realizara una entrevista médica para obtener datos sociodemográficos y de la enfermedad, posteriormente se aplicaran los siguientes cuestionarios y escalas:

1. Evaluación cognitiva de Montreal (MOCA)
2. Cuestionario para trastornos impulsivos- compulsivos en la enfermedad de Parkinson (cuestionario QUIP)
3. Cuestionario para trastornos impulsivos compulsivos en la enfermedad de Parkinson, escala de valoración (QUIP-RS)
4. Escala de Depresión Montgomery- Asberg.

Dichos cuestionarios y/o escalas se aplicaran a los pacientes candidatos para colocación de neuroestimulador y pacientes con al menos un año a partir de la colocación del estimulador.

Instrumentos.

- ***Evaluación cognitiva de Montreal (MOCA)***: Este instrumento examina las siguientes habilidades cognitivas: atención, concentración, funciones ejecutivas (incluyendo capacidad de abstracción), memoria, lenguaje, capacidades visuoespaciales, cálculo y orientación. La calificación máxima posible es 30. Con base a la puntuación se categoriza a los sujetos en cognición normal (26-30 puntos), deterioro cognitivo leve (18-25 puntos), deterioro cognitivo moderado (10-17 puntos) y deterioro cognitivo severo (0-9 puntos).
- ***Cuestionario sobre conductas impulsivas compulsivas en EP (QUIP)***: Este cuestionario tiene un total de 30 ítems divididos en 13 preguntas, que evalúan juego patológico, hipersexualidad, compra y comida compulsiva, así como conductas de hobbismo, punding, walkabout y abuso de medicación. Las primeras cinco preguntas evalúan juego, patológico, hipersexualidad, compras compulsivas y trastorno por atracón. La pregunta 6, 7 y 8 corresponde a las preguntas de hobbismo, punding y walkabout. La pregunta 9 a la 13 hacen referencia al SDD. El formato de respuesta es dicotómico: Si o No. Las respuestas contestadas con si obtienen un punto y las contestadas con no, obtienen 0 puntos. La puntuación máxima es de 5 puntos para cada subescala, los puntos de corte son diferentes según las mismas,

el punto de corte para comida y juego patológico estriba en 2 puntos, para la subescala de hipersexualidad y de compra compulsiva es de 1 punto. El punto de corte es de 1 para la pregunta de hobismo, punding y walkabout. Para las preguntas referidas al abuso de medicación no existe puntos de corte referidos aunque la puntuación máxima es de 5.

- ***Cuestionario de trastorno de control de impulsos en EP, escala de valoración (QUIP-RS)***: Se encuentra compuesto de cuatro preguntas principales (pensamientos frecuentes, deseos, comportamiento asociados con el trastorno del control de impulsos) cada una aplicada a los principales síntomas del trastorno del control de impulsos (juego patológico, compra compulsiva, así como a los trastornos relacionados (uso excesivo de medicamentos, actos compulsivos y hobismo). Se utiliza una escala de Likert de cinco puntos (puntuación de 0-4 para cada pregunta), para medir la frecuencia de los comportamientos. La puntuación total para todos los trastornos del control de impulsos y los trastornos relacionados varía de 0 a 112. Cada dominio tiene un dominio de corte para demostrar afección, siendo el de apostar >6, comprar >8, sexo > 8, comer >7, suma de los 4 dominios > 10, hobbies y actividades sencillas >7, sin dominio de corte para síndrome de disregulación dopaminérgica.
- ***Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS)***: Es una escala heteroaplicada, consta de 10 ítems que evalúan los síntomas y la gravedad de la depresión, debe ser administrada por un clínico. Los ítems incluyen tristeza aparente, tristeza referida, tensión interna, disminución de sueño, disminución de apetito, dificultades de concentración, laxitud, incapacidad para sentir, pensamientos pesimistas y pensamientos suicidas. La puntuación en cada ítem oscila entre 0 y 6 puntos y para asignar la puntuación, el clínico puede utilizar la información de fuentes distintas al paciente. No existen puntos de corte definidos pero los recomendados son: sin depresión: 0- 6 puntos, ligera o menor de 7- 19 puntos, moderada de 20 – 34 puntos, grave de 35-60.

El cuestionario para trastornos impulsivos compulsivos en la enfermedad de Parkinson (QUIP), está diseñado para ser sensible pero no altamente específico, sin embargo el cuestionario para trastornos obsesivos compulsivos en enfermedad de Parkinson, escala de valoración (QUIP-RS) basado en el QUIP fue desarrollado. En contraste a su predecesor el QUIP- RS mide la severidad de cada síntoma usando una escala tipo Likert, detecta comportamientos subsindromáticos y establece puntos de corte con un balance entre sensibilidad y especificidad. ((Hwynn & Fernandez, 2011)

Ya que no se cuentan con puntos de corte para SDD, en pacientes con alguna respuesta positiva en las preguntas que evalúan SDD en el cuestionario QUIP (9-13) y/o QUIP RS, se utilizaran los criterios propuestos por *Giovannoni* para SDD:

Criterios diagnósticos de abuso de medicación Giovannoni:

- A) Enfermedad de Parkinson tratada con precursores de levodopa.
- B) Necesidad creciente de aumentar dosis en presencia de discinesias excesivas y significativas, a pesar de estar en “ON”, o en ausencia de distonía dolorosa.
- C) Patrón de uso patológico: Deterioro en funcionamiento social u ocupacional
- D) Desarrollo de síndrome afectivo hipomaníaco, maníaco o ciclotímico.
- E) Desarrollo de un síndrome de abstinencia caracterizado por disforia, depresión, irritabilidad y ansiedad en la reducción de la dosis.
- G) Duración de los síntomas de al menos 6 meses.

Análisis estadístico.

Se obtuvieron inicialmente las distribuciones de frecuencia simples que permitieron identificar variables que pudiesen requerir transformación para su manejo paramétrico u otro tipo de análisis. Se aplicaron medidas descriptivas de tendencia central como el promedio o la mediana, y de variabilidad como la desviación estándar (en el caso de las variables continuas), y de proporciones y distribución percentilar en el caso de las variables categóricas. Se analizaron asociaciones mediante la distribución del χ^2 para la presencia de los trastornos depresivos o deterioro cognitivo.

IMPLICACIONES ETICAS.

El presente proyecto se ajusta a los preceptos enunciados en la declaración de Helsinki y sus revisiones.

Esta investigación se considera de acuerdo a la Ley General de Salud contenida en la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos en materia de Investigación para la salud en seres humanos, título segundo, capítulo I, artículo 17, publicada en el Diario Oficial de la Federación el día 6 de enero de 1987.

El estudio se efectúa según las disposiciones del Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud, según el Artículo 13 del capítulo I, donde reitera que prevalecerá el criterio de respeto a la dignidad, protección de los derechos y bienestar del sujeto de estudio. Así como el Artículo 17 del capítulo I, fracción I, donde se establece que el sujeto a investigar no sufrirá daños en el estudio. En el artículo 20 del capítulo I en donde se menciona que el sujeto de estudio tendrá un consentimiento informado con el que autorice con pleno conocimiento de la investigación su participación. El artículo 21 del capítulo I, especifica que el sujeto de investigación recibirá una explicación clara y completa de la investigación a la que será sometido, fracción VII según el cual se le explicara al sujeto de estudio de forma clara la libertad de retirar su consentimiento en cualquier momento y por lo tanto dejar de participar en el estudio, sin que esto cree perjuicio para continuar su cuidado y tratamiento, en la fracción VIII donde determina la confidencialidad de la información relacionada con la privacidad del sujeto de estudio.

Tipo de riesgo: Este estudio no se considera de riesgo para la vida del paciente, debido a las características del mismo.

Recursos.

- Recursos humanos.

Un investigador residente de cuarto año del servicio de Psiquiatría.

Un asesor teórico y uno metodológico.

- Recursos materiales.

Cuestionarios para aplicación.

Computadora personal.

Insumos de papelería como hojas.

Instalaciones del Hospital de Especialidades Siglo XXI.

- Recursos financieros

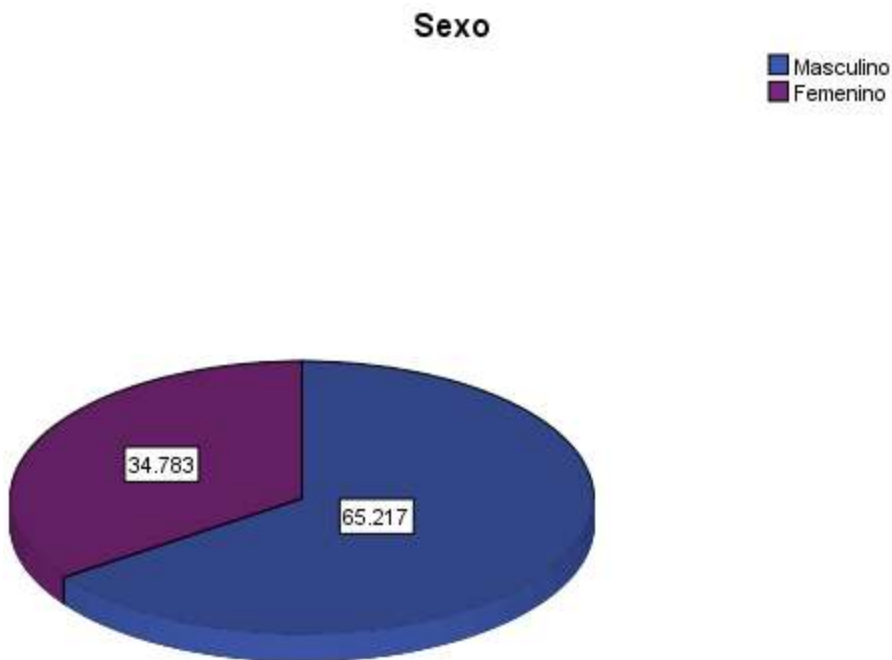
No se requiere de recursos financieros adicionales.

Los recursos de papelería serán cubiertos por el investigador.

RESULTADOS.

En este estudio se trabajó con un total de 26 pacientes de los cuales se excluyeron 3 pacientes debido a: uno de ellos su estimulador estaba en OFF, y dos pacientes que no concluyeron las escalas. Obteniéndose una muestra total de 23 sujetos en el periodo comprendido de mayo a julio de 2019.

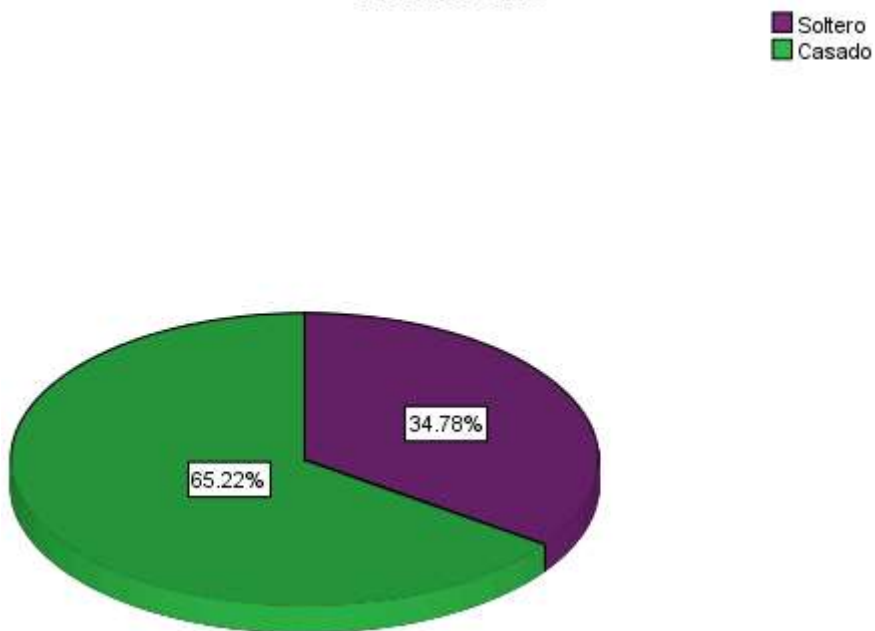
De los cuales el 65.2% (15) son del sexo masculino y 34.8 % (8) del sexo femenino. Con una edad promedio de 59 ± 8 años y una edad mínima de 40 años y una máxima de 70 años.



El promedio de años de evolución de la enfermedad fue de 13 ± 5 con un mínimo de 3 y un máximo de 24 años.

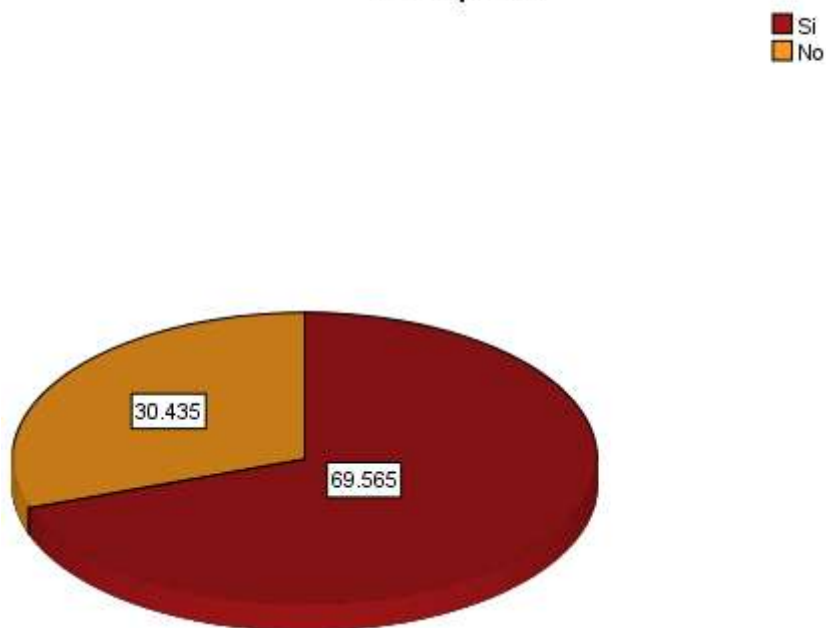
El 65.2% (15) eran casados mientras que 34.8% (8) eran solteros.

Estado Civil



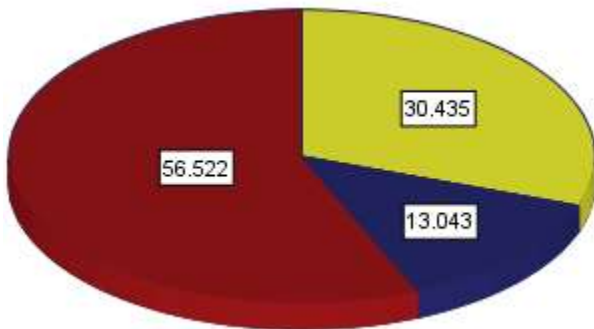
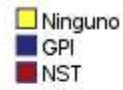
El 69.6% (16) usaban agonistas dopaminérgicos principalmente pramipexol mientras que 30.4% (7) no lo usaban.

Pramipexol



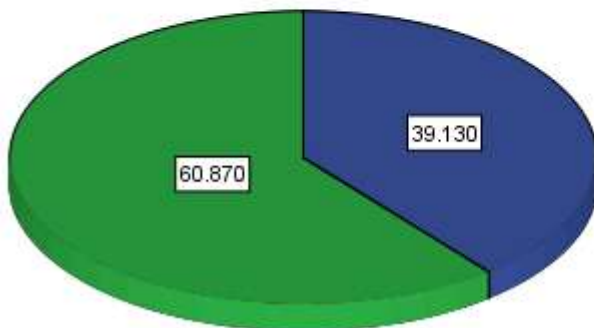
El 69.6% (16) usaban estimulador, de los cuales 13%(3) se encontraba en globo pálido y 56.5%(13) estaba en núcleo subtalámico (bilaterales)

Uso de estimulador



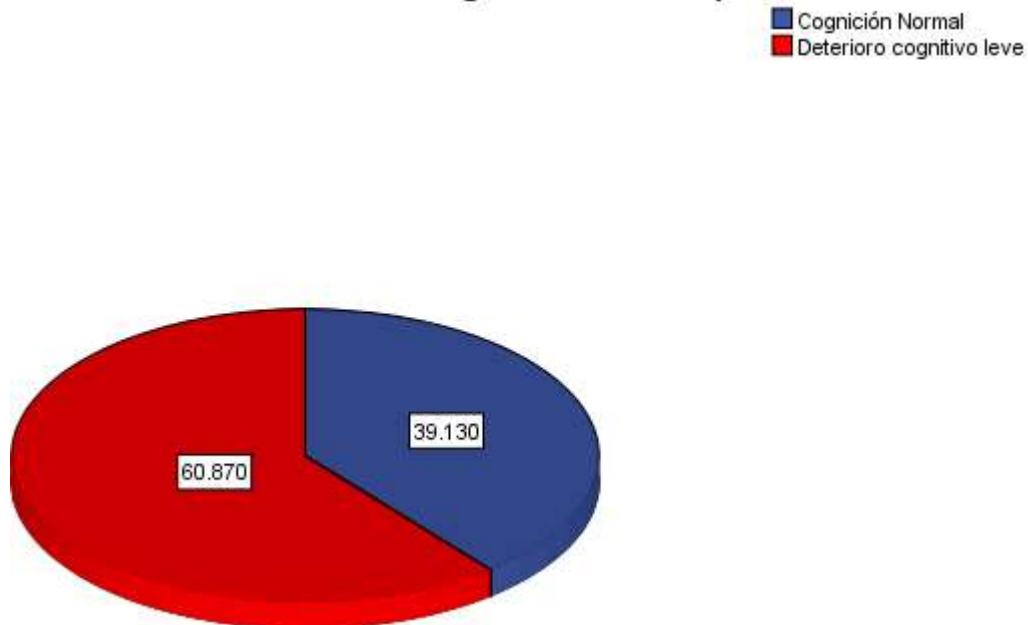
Y el 39.1%(9) ya contaban con tratamiento por psiquiatría.

Tratamiento de Psiquiatria



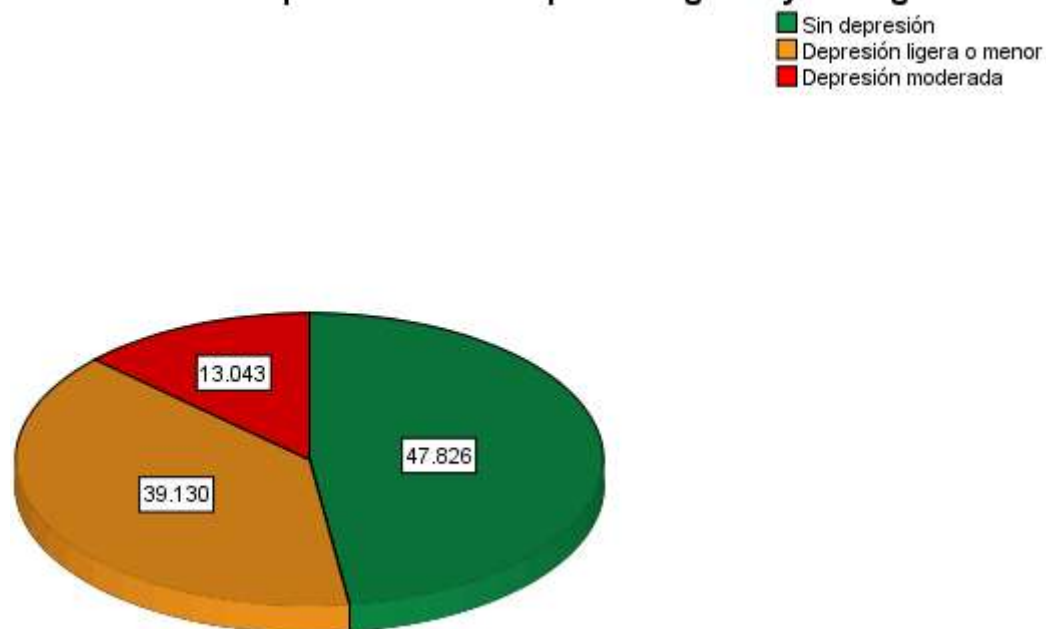
De acuerdo a la escala de MOCA 39.1%(9) pacientes presentaban cognición normal, mientras que el 60.9%(14) presentaba deterioro cognitivo leve.

Prevalencia de Deterioro cognitivo valorado por MOCA



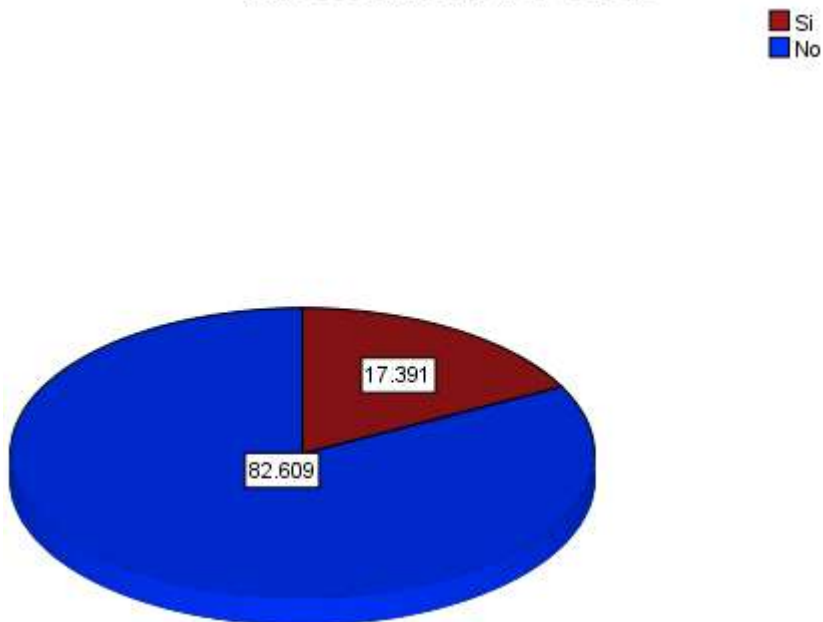
De acuerdo la escala de Montgomery- Asberg en nuestra población el 47.8%(11) no presentaban depresión, mientras que el 39.1%(9) presentaban depresión leve, y el 13%(3) presentaban depresión moderada.

Prevalencia de depresión valorada por MontgomeryAsberg

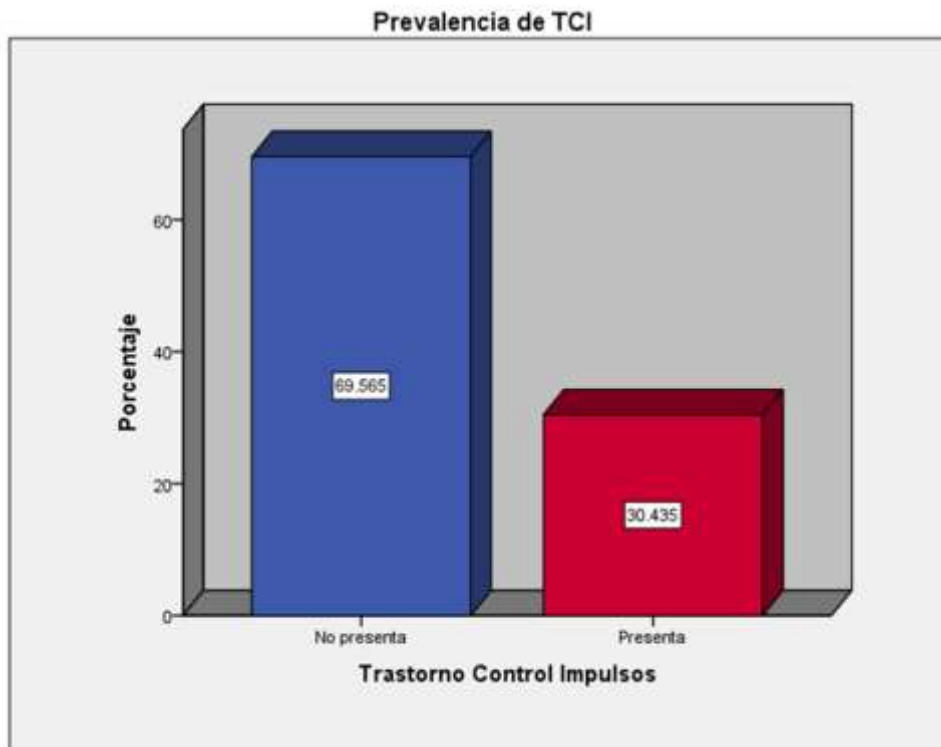


De esta población el 17.4%(4) tenía antecedente de TCI o SDD, 1 de ellos con abuso de medicamentos, 2 con hipersexualidad y 1 con trastorno por compras compulsivas.

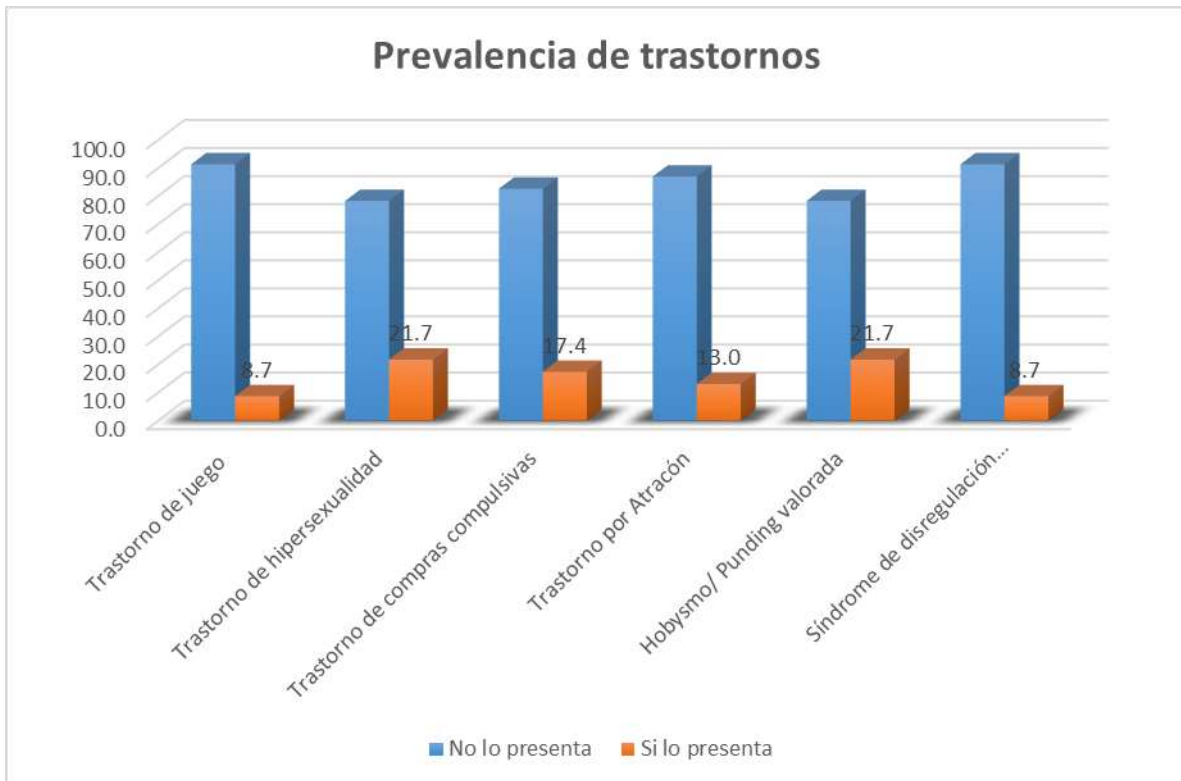
Antecedente de TCI o SDD



En esta población de manera general con la escala QUIP se presentó un 30.4%(7) de TCI mientras el 69.6%(16) no presentaron TCI.

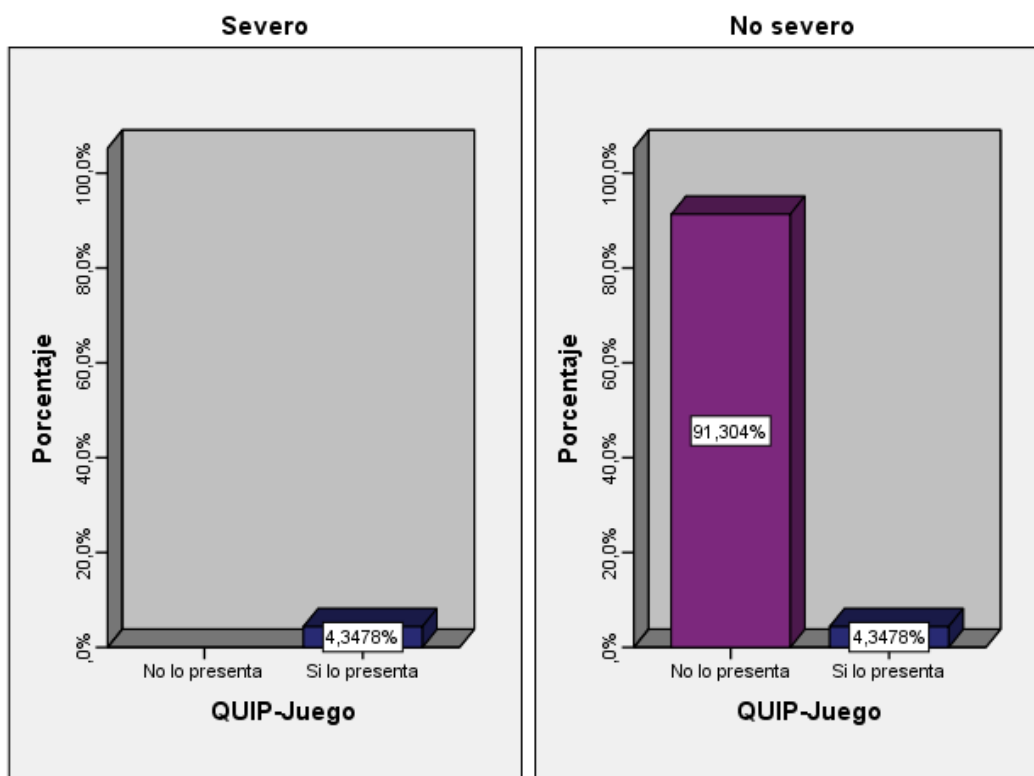


De acuerdo a la escala QUIP se encontró: que 8.7%(2) presentaron el trastorno de juego, 21.7%(5) presentaron el trastorno de hipersexualidad, 17.4%(4) presentaron el de compras, 13%(3) presentaron el de comida; mientras que 21.7%(5) presentaron Hobysmo/puding y 2 (8.7%) presentaron abuso de medicamento y al valorar SDD con criterios de 5 puntos el 8.7%(2) lo presentaron.

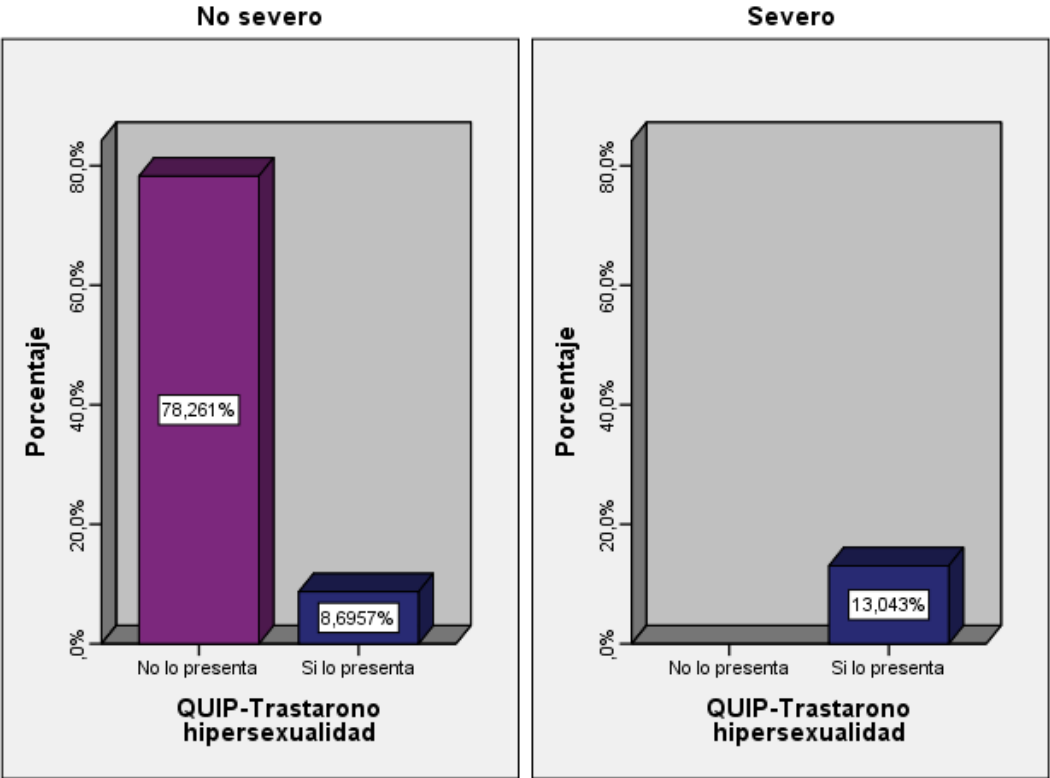


Al valorar la gravedad con la escala QUIP-RS para severidad se encontró que de los pacientes con juego solo 4.3%(1) eran severos.

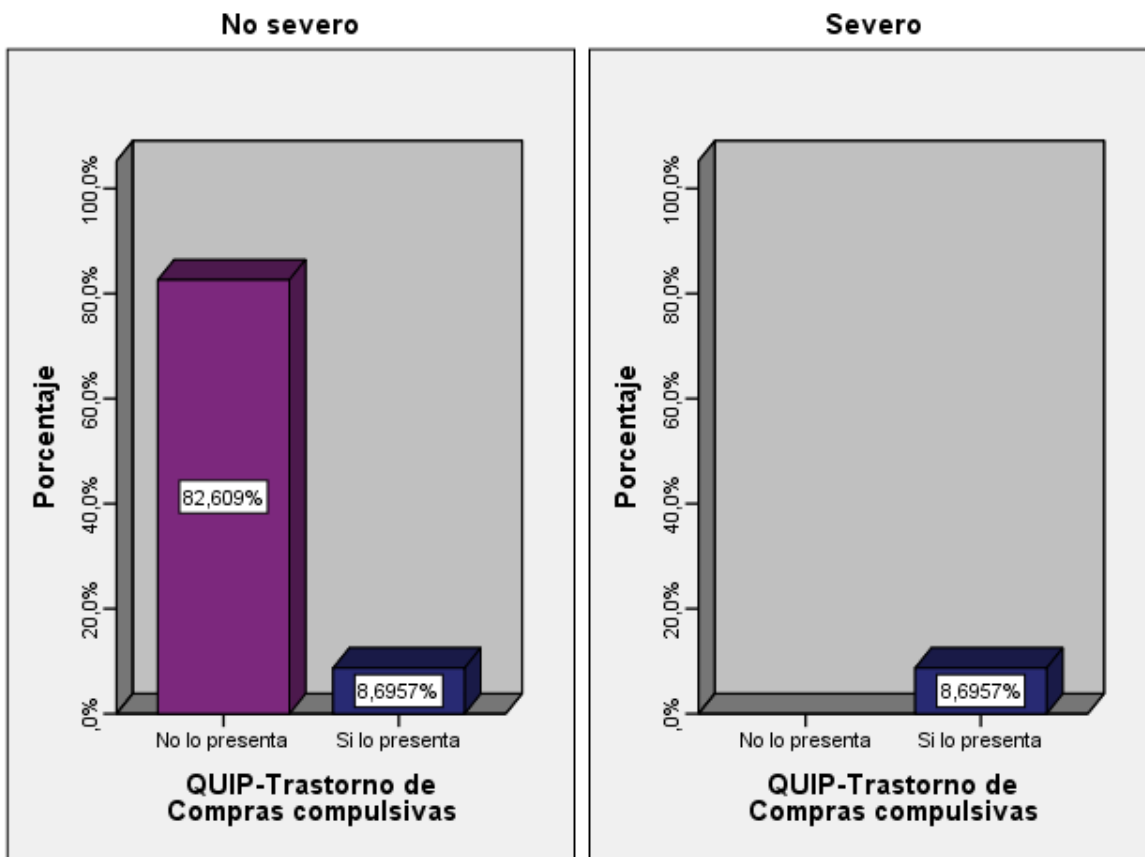
Prevalencia de Trastorno de Juego



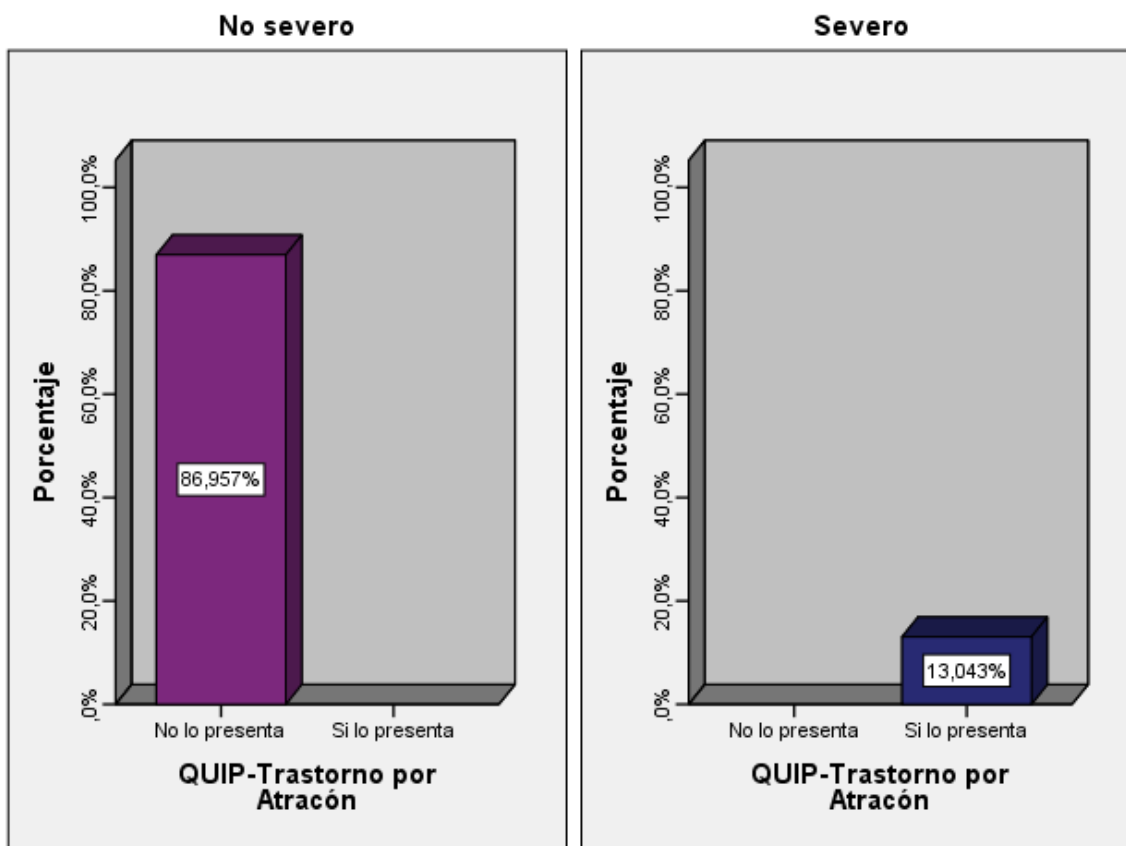
El trastorno por hipersexualidad el 13%(3) de los casos que lo presentaron eran severos, según escala QUIP-RS.



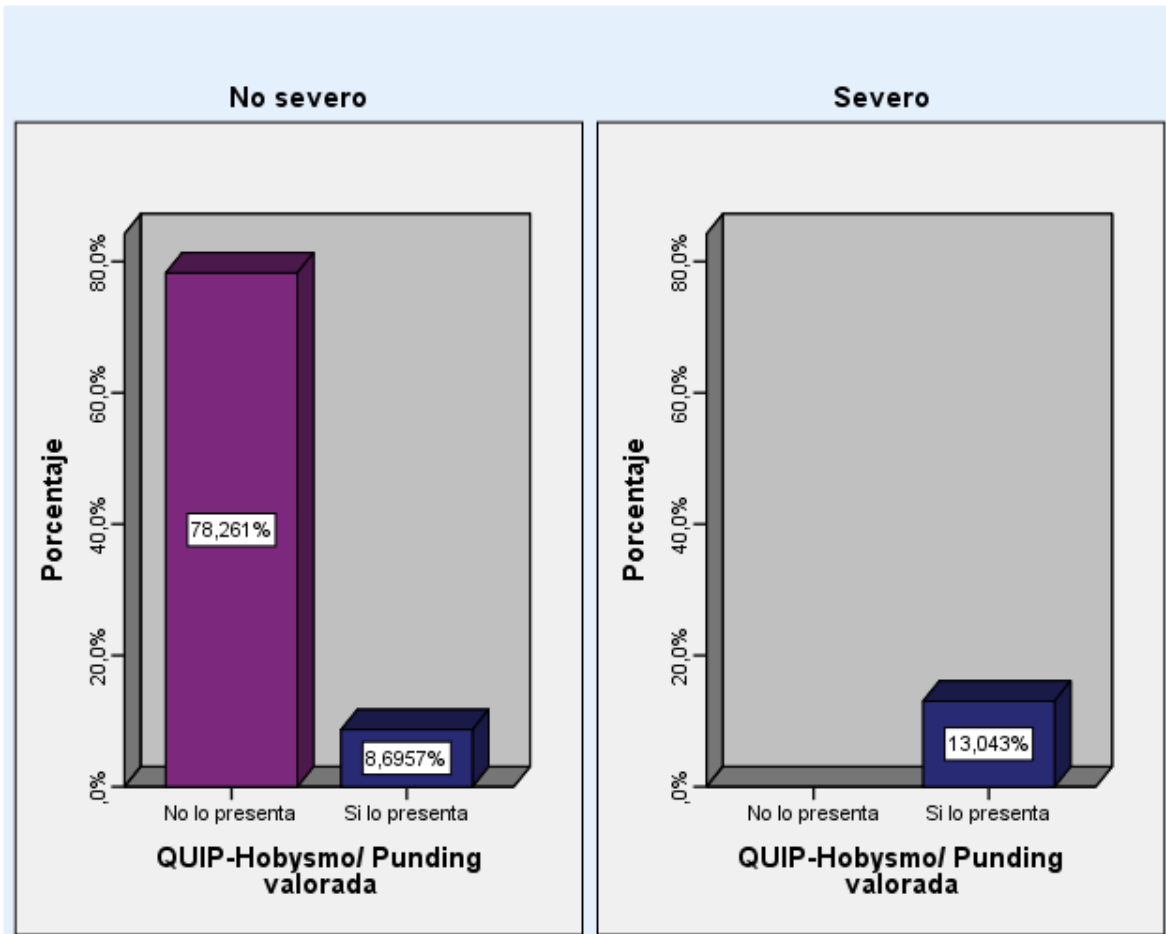
En trastorno por compras compulsivas el 8.7%(2) de los que presentaron eran severos por QUIP-RS.



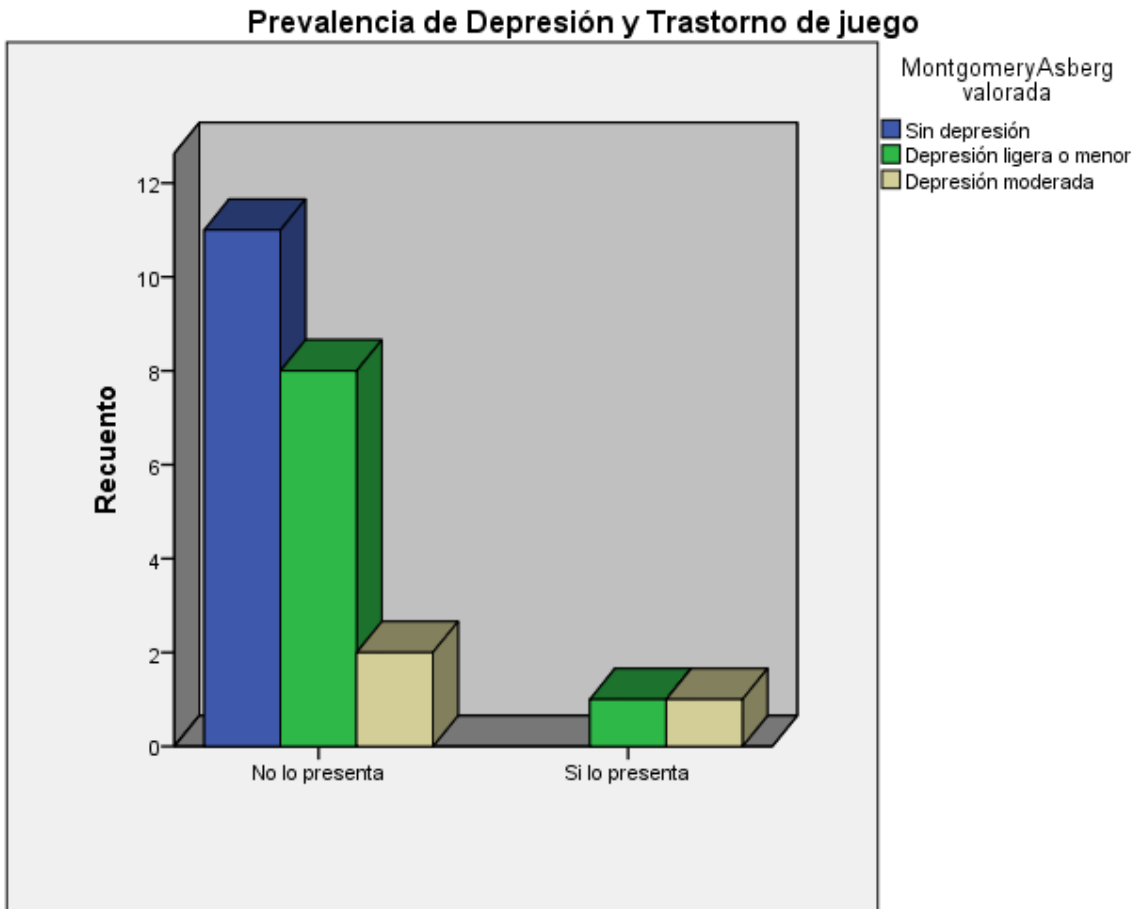
En trastorno por atracon el 13%(3) de los que presentaban eran casos severos (QUP-RS)



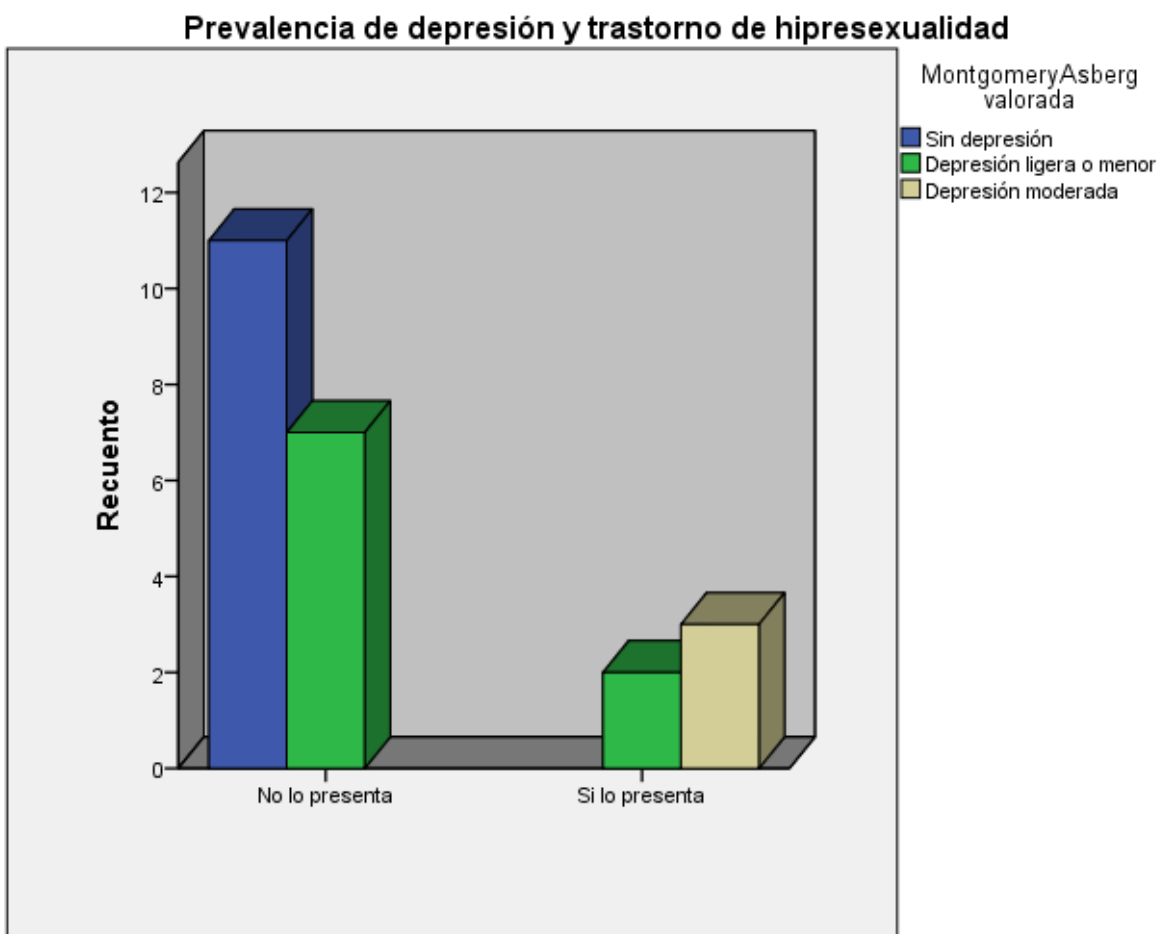
Y para otros comportamientos compulsivos Hobysmo/puding el 13%(3) también eran casos severos, por QUIP-RS



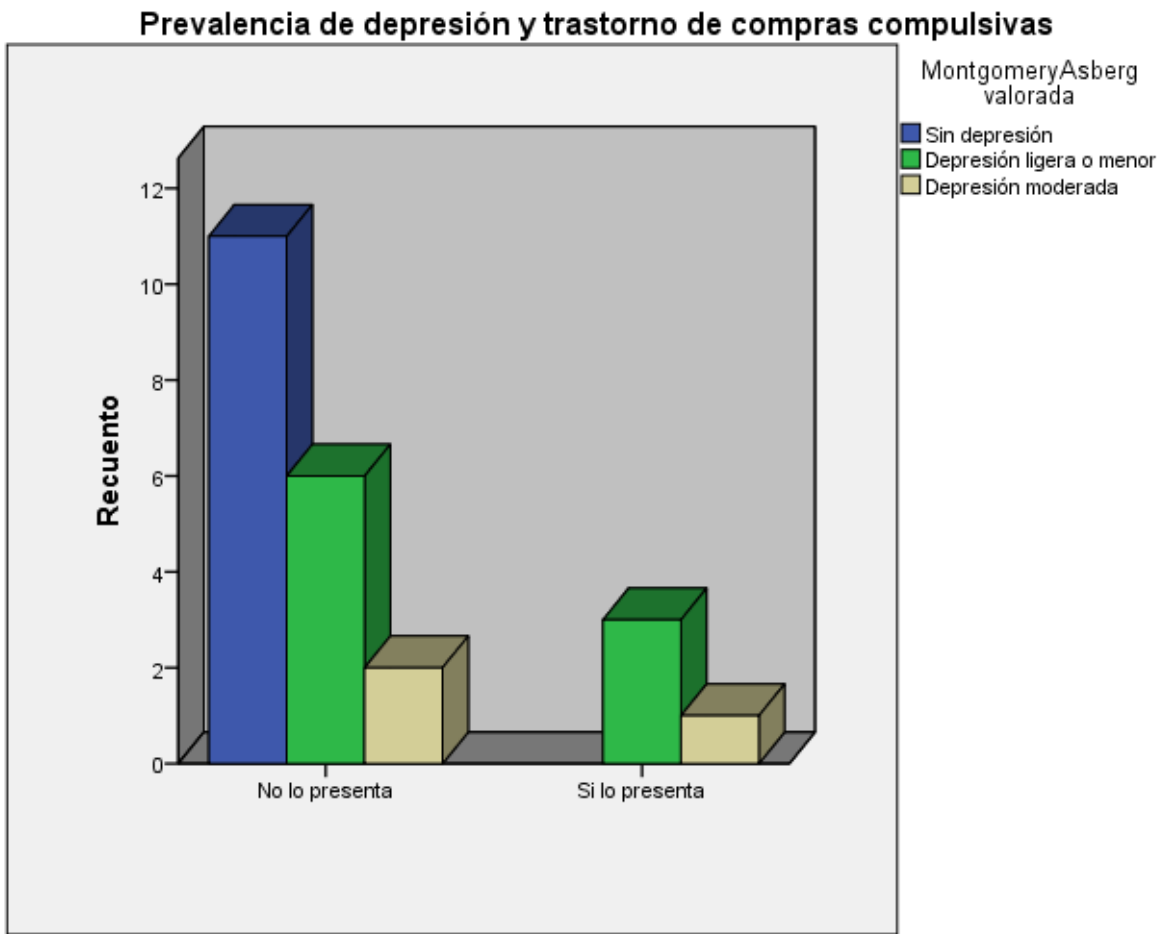
Se realizó análisis bi variado con prueba de Xi cuadrado para analizar asociación entre la presencia de depresión en pacientes con trastorno de control de impulsos, y se encontró que en el de juego no existe relación estadísticamente significativa ($\chi^2=3.40$ $p=0.182$), ya que el 11.1% (1) presento depresión leve y juego versus el 88.9%(8) que no lo presentaron y para el caso de depresión moderada fue de 33.3%(1) versus 66.7%(2).



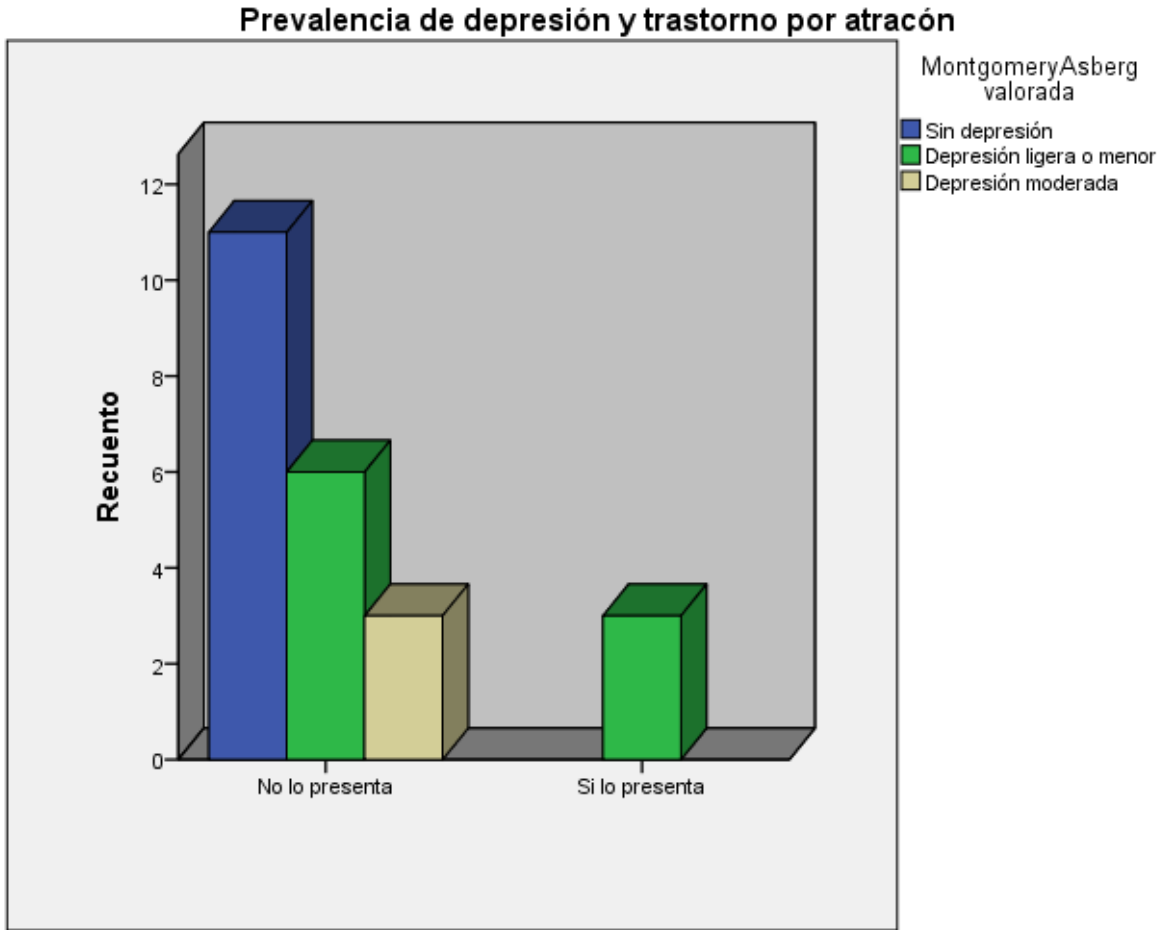
Para el caso de hipersexualidad se encontró asociación con depresión moderada puesto que el 100%(3) presentan depresión y el trastorno de hipersexualidad, en el caso de depresión menor el 22.2%(2) se contrasta versus al 77.8%(7) que no lo presentan ($\chi^2=13.85$ $p=0.001$)



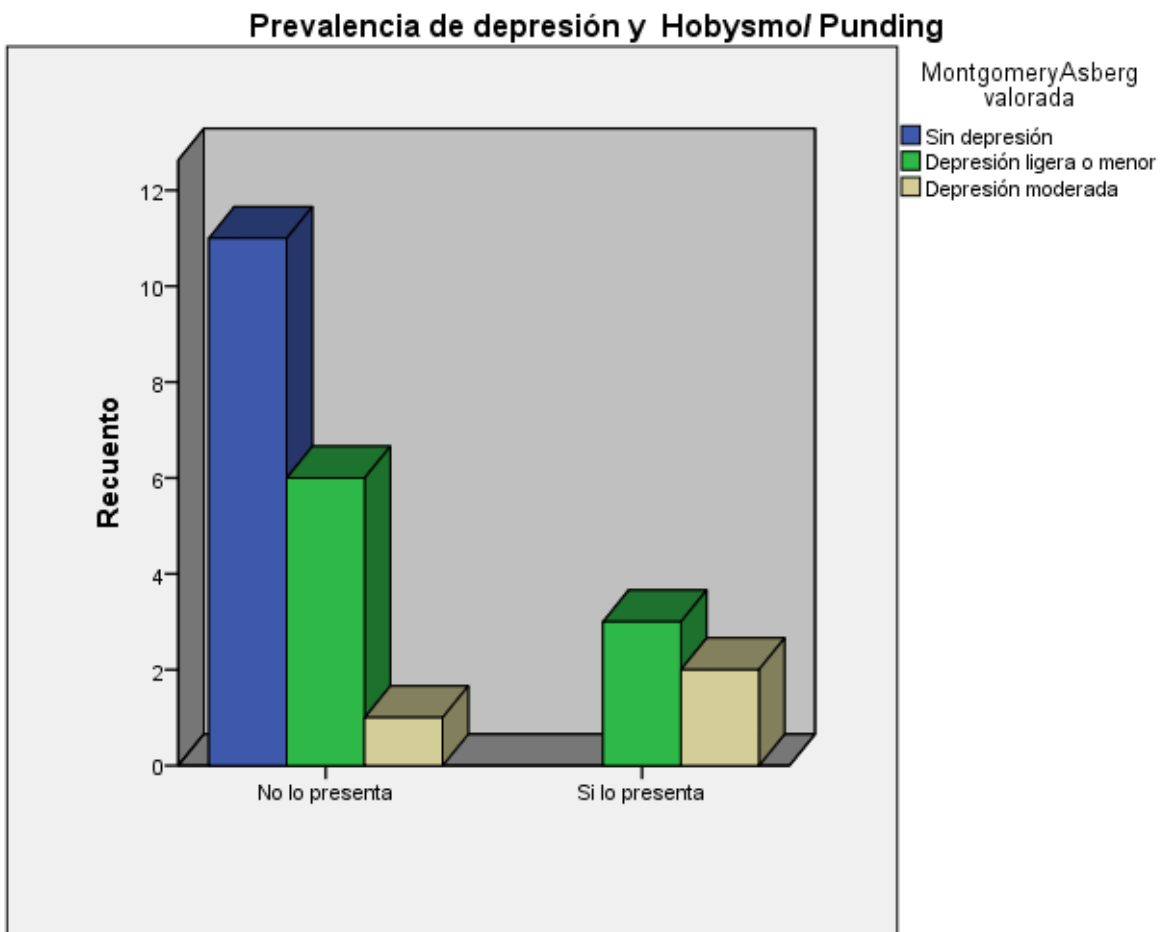
Para el caso del trastorno de compras compulsivas se observa que en depresión leve el 66.7% (6) no lo presenta mientras que el 33.3%(3) si, y en el caso de depresión moderada 66.7%(2) no lo presentan versus el 33.3%(1) que si lo presentan, no existiendo significancia estadística ($\chi^2=4.43$ $p=0.109$)



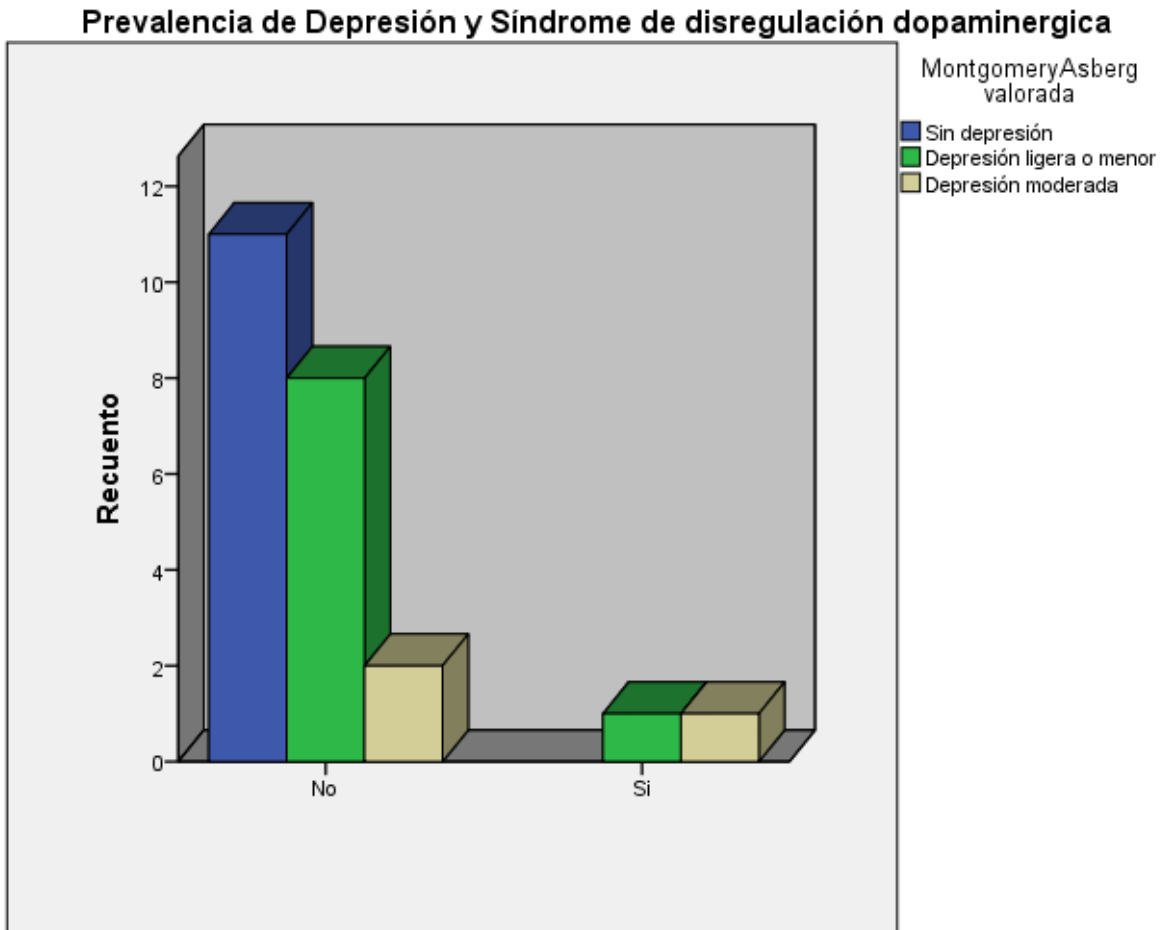
Para el trastorno por atracón, no se observó significancia estadística, ($\chi^2=5.36$ $p=0.068$) puesto que en el caso de depresión menor el 66.7%(6) no presento el trastorno versus el 33.3%(3) que si lo presento, y en el caso de depresión moderada el 100%(3) no presentaban el trastorno.



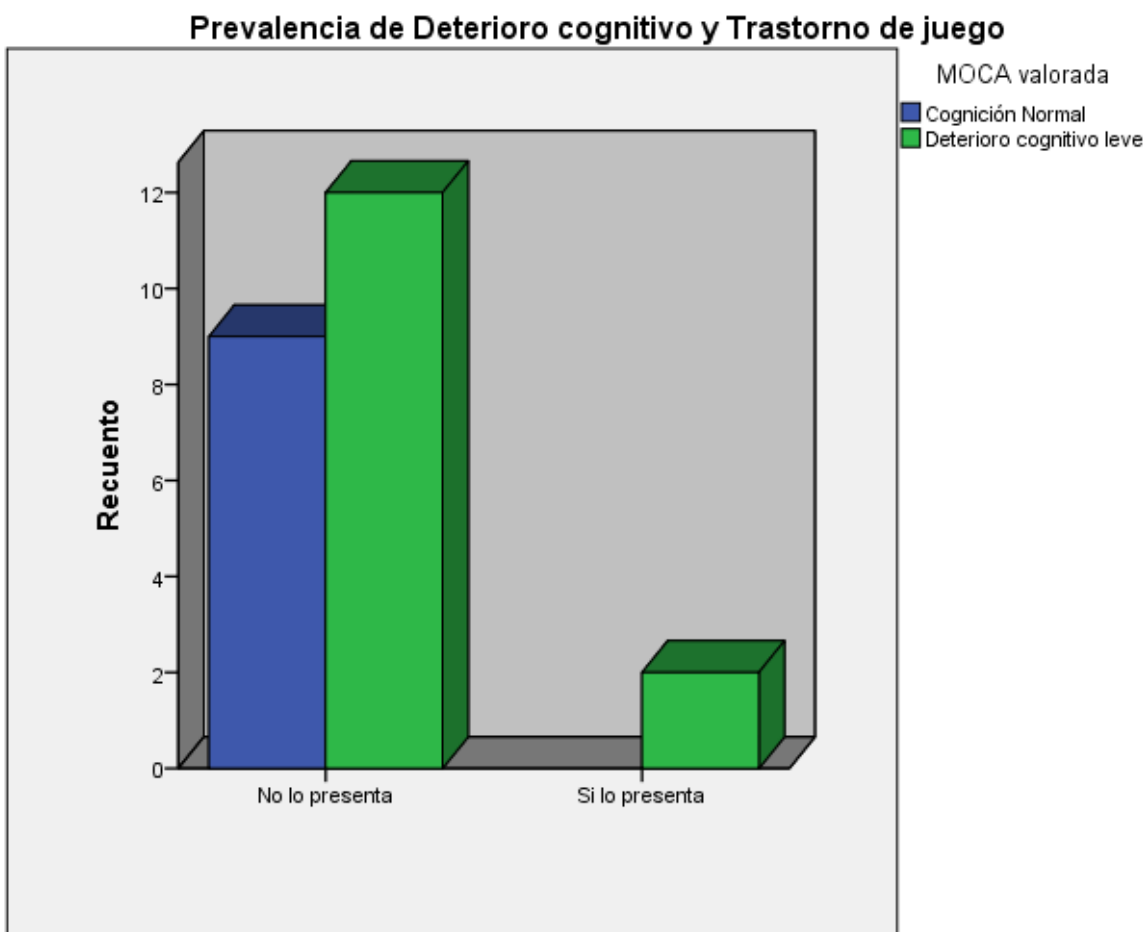
En el caso de Hobysmo-Punding se observa una asociación estadísticamente significativa valor de ($\chi^2=7.32$ $p=0.026$) ya que 66.7%(2) presentaron depresión moderada y el trastorno versus 33.3%(1) que presentaron depresión pero no el trastorno, además se observó también que 33.3%(3) presentaron el trastorno y depresión menor, versus 66.7%(6) con depresión y sin presencia del trastorno.



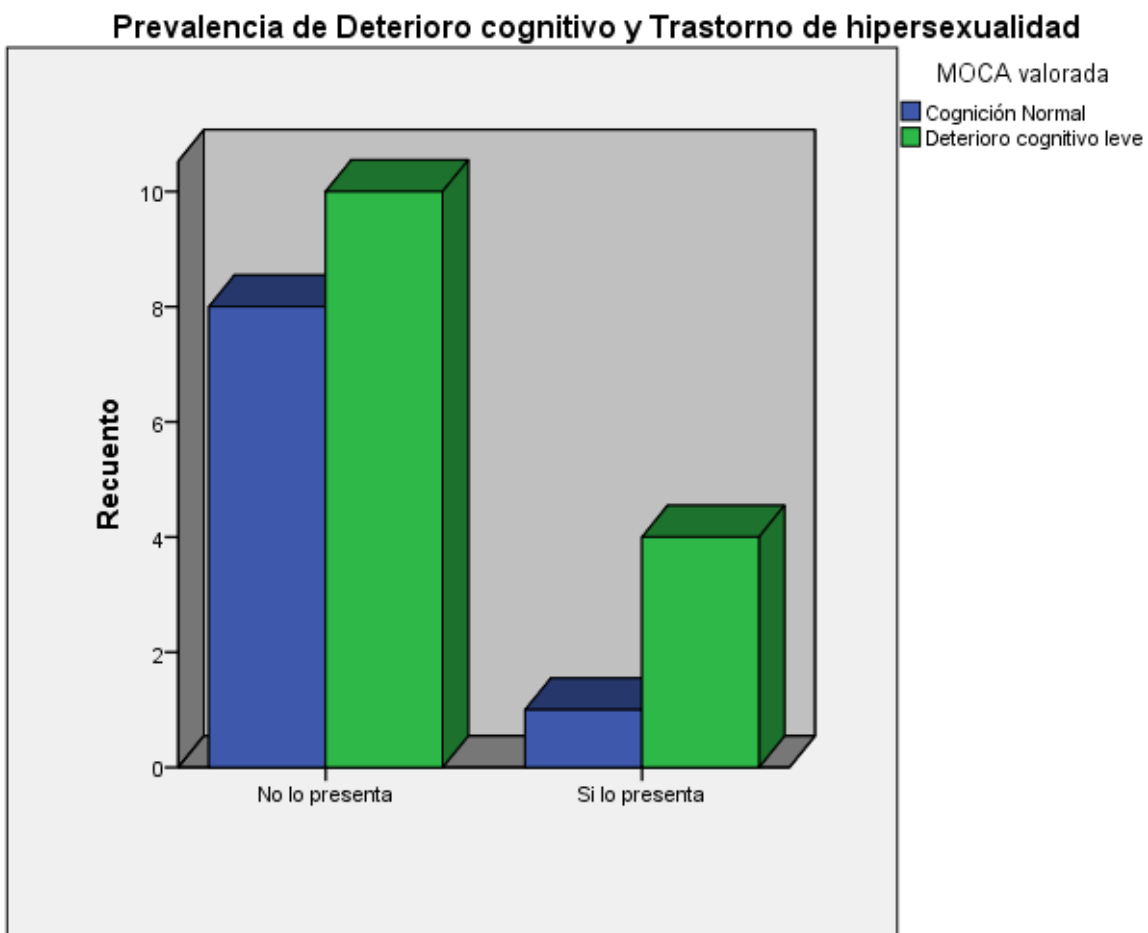
Para el síndrome de desregulación dopaminérgica no se encuentra asociado a depresión en esta población, ya que el 11.1% que presenta el trastorno con depresión leve se confronta a un 88.9%(8) que presenta depresión pero no el trastorno, y para depresión moderada el 33.3%(1) presenta el trastorno, versus 66.7(2) que no lo presenta, ($\chi^2=3.40$ $p=0.182$).



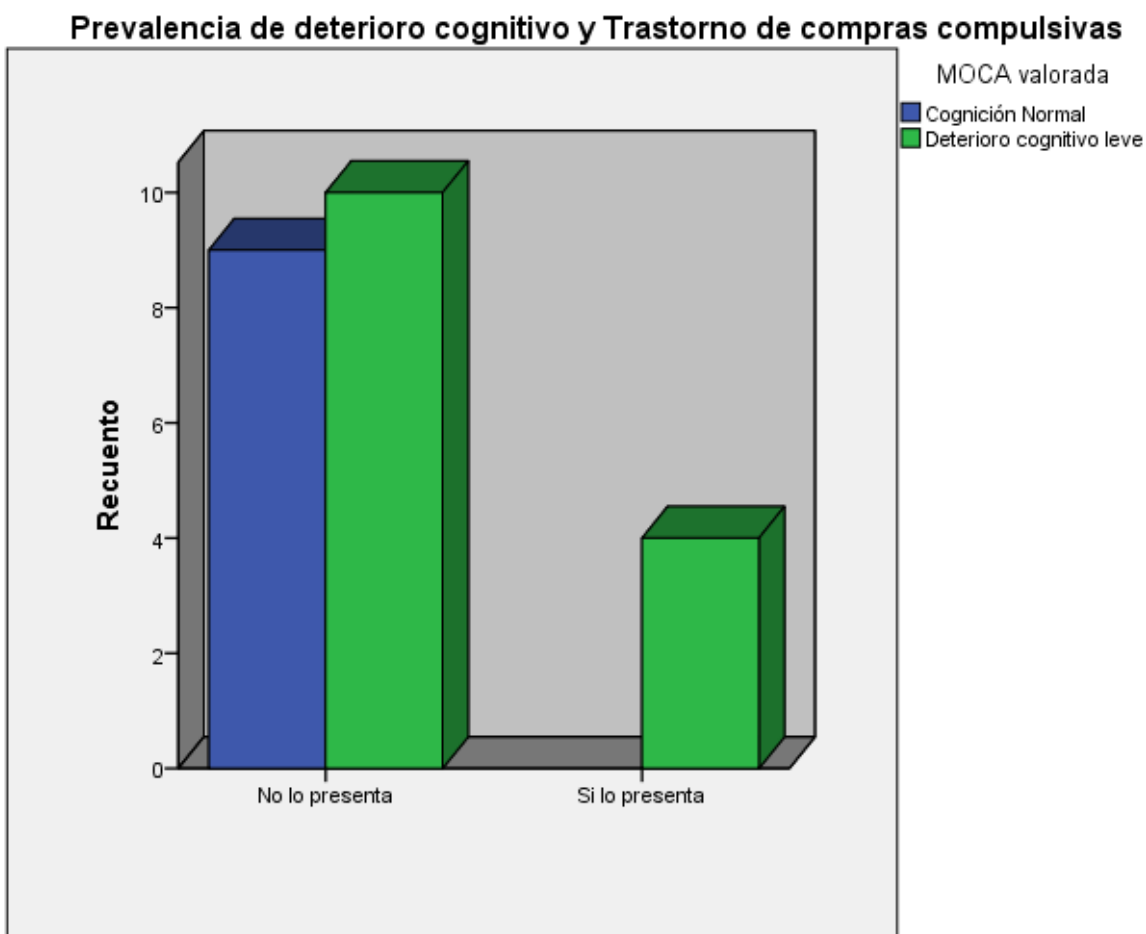
Se realizó análisis bivariado con Chi cuadrada para comprobar la relación existente entre la presencia de algún trastorno y el deterioro cognitivo, y se encontró lo siguiente: los pacientes que presentaron deterioro cognitivo y el trastorno de juego fueron 14.3% (2) versus 85.7% (12) que presentaron deterioro cognitivo, pero no el trastorno. ($\chi^2=1.40$ $p=0.360$)



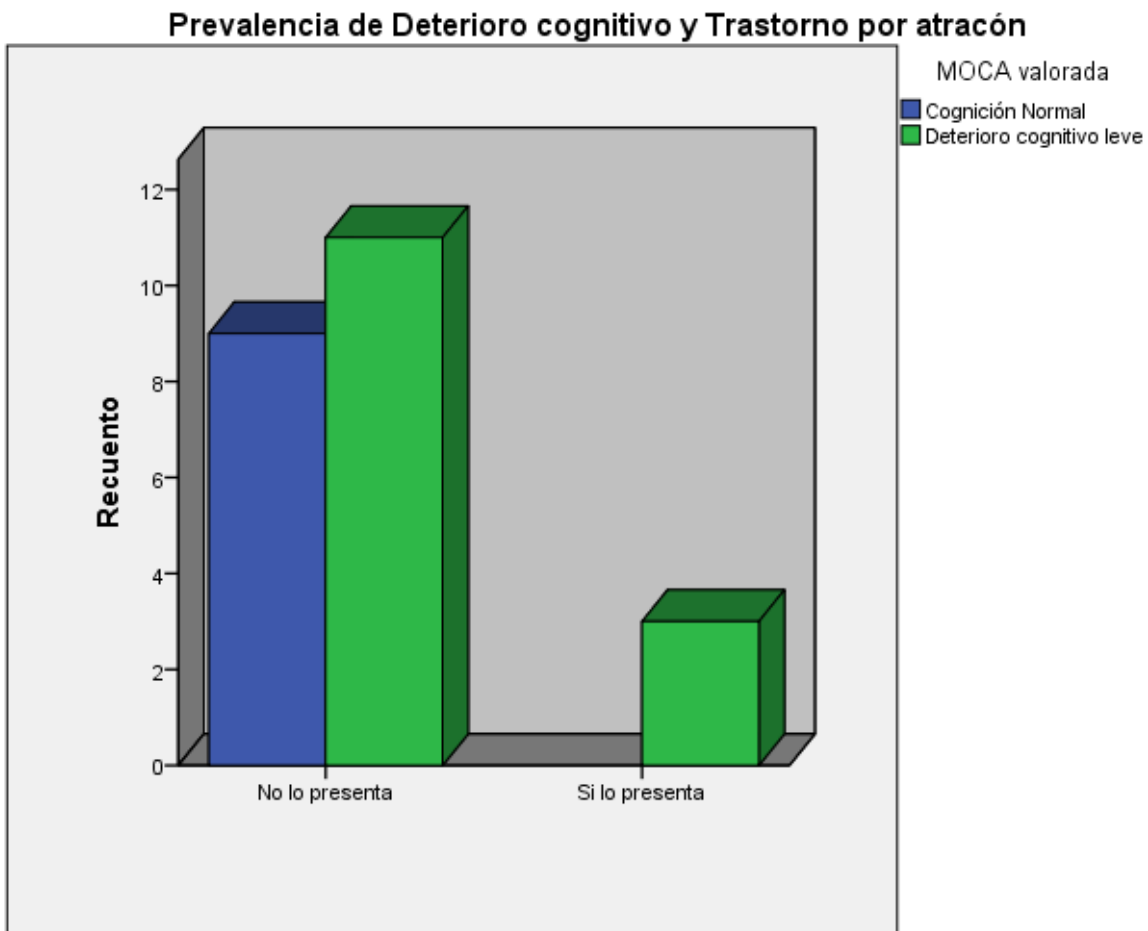
En el caso del trastorno de hipersexualidad, 28.6%(4) presentaron el trastorno y deterioro cognitivo, mientras que 71.4%(10) presentaron deterioro cognitivo solamente($\chi^2=0.98$ $p=0.327$)



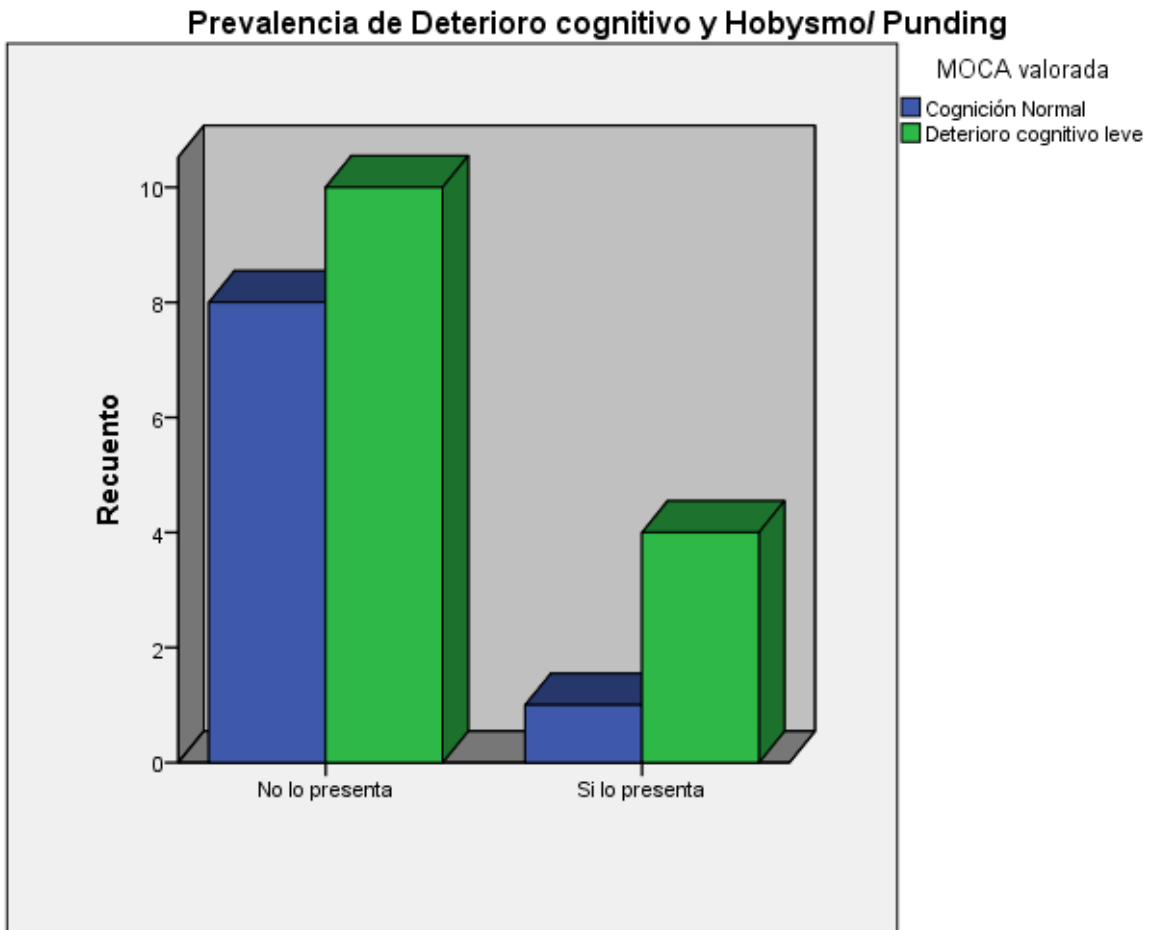
Para el caso del trastorno de compras compulsivas se observa que 28.6%(4) se presentó junto con deterioro cognitivo leve mientras que el 71.4%(10) solo presentó el deterioro cognitivo, no existiendo significancia estadística. ($\chi^2=3.11$ $p=0.113$)



Para el trastorno por atracón, no se observó significancia estadística, pues el 78.6%(11) presentaron deterioro cognitivo leve pero no el trastorno, versus el 21.4%(3) que presentaron el trastorno y deterioro cognitivo. ($\chi^2=2.21$ $p=0.206$)

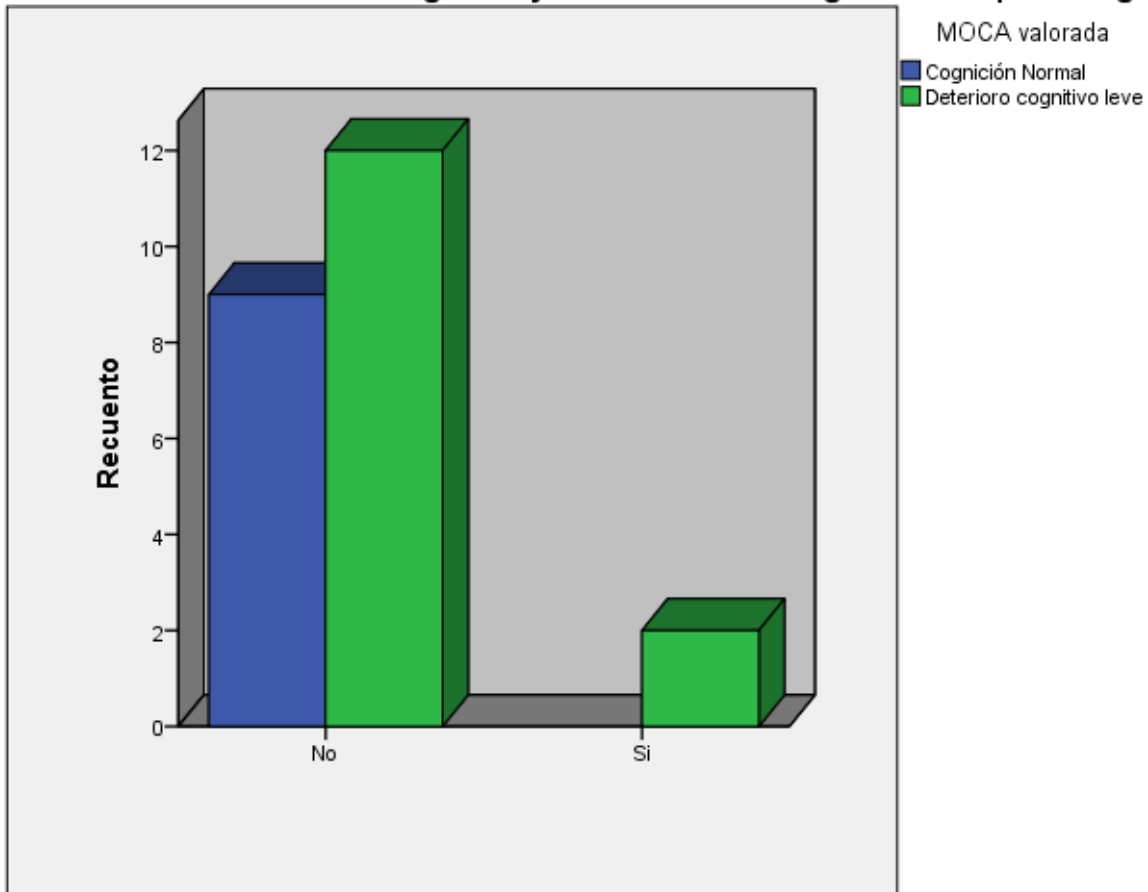


En el caso de Hobysmo-Punding se observa que 28.6%(4) presentaron el trastorno y deterioro cognitivo leve, mientras que el 71.4%(10) solo presentaron deterioro cognitivo leve. ($\chi^2=0.98$ $p=0.327$).



Para el síndrome de desregulación dopaminérgica no se encuentra asociado a deterioro cognitivo pues 14.3%(2) presentaron ambas condiciones versus 85.7%(12) que solo presentaron deterioro cognitivo. ($\chi^2=1.40$ $p=0.360$)

Prevalencia de Deterioro cognitivo y Síndrome de desregulación dopaminérgica



DISCUSION.

Los trastornos neuropsiquiátricos afectan hasta el 90% de los pacientes con Enfermedad de Parkinson en algún punto del curso de su enfermedad y muchas veces más de un trastorno psiquiátrico está presente. (Ayano, 2016). Algunos trastornos psiquiátricos como depresión, ansiedad, apatía, anhedonia, trastornos impulsivos- compulsivos y disfunción cognitiva, se presentan frecuentemente en estos pacientes. (Han et al., 2018)

El principal objetivo de estudio fue determinar la prevalencia de síndrome de disregulación dopaminérgica y trastorno del control de impulsos en pacientes con Parkinson; la prevalencia encontrada para este síndrome fue del 8.7%, mayor a la reportado en otros estudios de 3.4-4%(Witjas et al., 2012)(Lim et al., 2008); sin embargo en las escalas que se utilizaron (QUIP- QUIP-RS) para este estudio aun no existen puntos de corte para su tamizaje lo que complica aún más su detección (Weintraub, 2012), además hay pocos estudios en relación a este síndrome en comparación con el trastorno del control de impulsos.

La prevalencia de trastornos de control de impulsos en este estudio fue de 30.4%, entre los más frecuentes fue el trastorno de hipersexualidad en 21.7% y compras compulsivas en 17.4%, seguido de trastorno por atracción en 13% y trastorno de juego patológico en 8.7%; muy por arriba de los resultados en el estudio DOMINION, un estudio multicéntrico con 3060 pacientes con Enfermedad de Parkinson que se realizó en Norte América y Canadá, que reporto una prevalencia de 13.6%, siendo los más frecuentes, juego patológico 5% y compras compulsivas 5.7%, seguido de hipersexualidad 3.5%, y trastorno por atracción 4.3%.(Weintraub, 2017).

La cultura y otros factores ambientales pueden afectar la incidencia y presentación del trastorno del control de impulsos, ya que cuando se evalúa la prevalencia en diferentes regiones del mundo varía; por ejemplo juego patológico y trastorno por compras compulsivas es más comúnmente reportado en EU (Ayano, 2016); por lo

que sería importante revisar factores socio culturales y/o económicos que influyen en nuestro país.

Una de las principales afecciones en Parkinson es el deterioro cognitivo, aproximadamente 25% de los pacientes con Parkinson- sin demencia tienen deterioro cognitivo leve, y hasta 80% de los pacientes con Enfermedad de Parkinson eventualmente desarrollaran demencia; la prevalencia de deterioro cognitivo leve en nuestro estudio fue de 60.9%; tres veces más a la reportada a la literatura nacional (22%)(Isais-Millán, Piña-Fuentes, Guzmán-Astorga, Cervantes-Arriaga, & Rodríguez-Violante, 2016); sin embargo utilizamos un instrumento de detección (MOCA) por lo que probablemente aumentan las tasas de deterioro cognitivo, ya que los instrumentos de detección priorizan sensibilidad sobre especificidad; sería necesario realizar pruebas neuropsicológicas en esta población.

Los dominios cognitivos más afectados en la enfermedad de Parkinson según algunos estudios son la memoria, seguida de velocidad de procesamiento, algunas funciones ejecutivas como memoria de trabajo y habilidades visuoespaciales.(Caixeta, 2008)

En este estudio se detectó que 39.1% de los pacientes con Parkinson cursaban con depresión leve y 13% con depresión moderada, según la escala de Montgomery-Asberg; lo que es mayor a las cifras reportadas en la literatura (18.4%); al realizar análisis bivariado se encontró una asociación únicamente con los siguientes trastornos en el control de impulsos: hipersexualidad y hobysmo- punding. En estudios previos se ha encontrado una relación positiva entre síntomas depresivos y trastorno en el control de impulsos (Joutsa, Martikainen, Vahlberg, Voon, & Kaasinen, 2012). Son necesarios más estudios para determinar esta posible asociación ya que los cuestionarios aplicados en este estudio son de detección y no de diagnóstico.

Además en nuestra muestra hasta 39% ya contaba con tratamiento por psiquiatría principalmente con antidepresivos, lo que podría sesgar los resultados.

Hay algunas limitaciones a considerar en nuestro estudio como la muestra limitada con la que se contó, cabe señalar que en el estudio multicéntrico de Weintraub uno de los más representativos para este trastorno, incluyo un promedio de 26 pacientes por centro participante (Isais-Millán et al., 2016).

Nuestro estudio se realizó en un centro de tercer nivel, por lo que la mayoría de los pacientes ya contaban con tratamiento farmacológico y/o quirúrgico, lo que complico el reclutamiento de pacientes que estuvieran en protocolo de estudio.

Conclusión.

Los trastornos neuro-psiquiátricos se presentan frecuentemente en pacientes con enfermedad de Parkinson; es necesario contar con valoraciones subsecuentes por psiquiatría a lo largo de la enfermedad y no solo al inicio del tratamiento farmacológico y/o quirúrgico, sobre todo para el trastorno de control de impulsos ya pocas veces los pacientes hablan a sus médicos sobre sus comportamientos, por vergüenza o por desconocimiento del tema.

Es necesario contar con un equipo multidisciplinario compuesto por neurología, neurocirugía, psicología y psiquiatría para brindar una atención de calidad a estos pacientes.

Bibliografía

- Abbes, M., Lhommée, E., Thobois, S., Klinger, H., Schmitt, E., Bichon, A., ... Krack, P. (2018). Subthalamic stimulation and neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease: Results from a long-term follow-up cohort study. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, *89*(8), 836–843. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2017-316373>
- Amami, P., Dekker, I., Piacentini, S., Ferré, F., Romito, L. M., Franzini, A., ... Albanese, A. (2015). Impulse control behaviours in patients with Parkinson's disease after subthalamic deep brain stimulation: De novo cases and 3-year follow-up. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, *86*(5), 562–564. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-307214>
- Ardouin, C., Chéreau, I., Llorca, P. M., Lhommée, E., Durif, F., Pollak, P., & Krack, P. (2009). Évaluation des troubles comportementaux hyper- et hypodopaminergiques dans la maladie de Parkinson. *Revue Neurologique*, *165*(11), 845–856. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2009.06.003>
- Ayano, G. (2016). Parkinson's Disease: A Concise Overview of Etiology, Epidemiology, Diagnosis, Comorbidity and Management. *Journal of Neurological Disorders*, *4*(6). <https://doi.org/10.4172/2329-6895.1000298>
- Caixeta, L. (2008). COGNITIVE IMPAIRMENT IN PARKINSON ' S DISEASE To the Editor, *66*(1), 142–143.
- Callesen, M. B., Scheel-Krüger, J., Kringelbach, M. L., & Møller, A. (2013). A systematic review of impulse control disorders in Parkinson's disease. *Journal of Parkinson's Disease*, *3*(2), 105–138. <https://doi.org/10.3233/JPD-120165>
- Cilia, R., Siri, C., Canesi, M., Zecchinelli, A. L., De Gaspari, D., Natuzzi, F., ... Pezzoli, G. (2014). Dopamine dysregulation syndrome in Parkinson's disease: From clinical and neuropsychological characterisation to management and long-term outcome. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, *85*(3), 311–318. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-303988>
- Cossu, G., Rinaldi, R., & Colosimo, C. (2018). The rise and fall of impulse control behavior disorders. *Parkinsonism and Related Disorders*, *46*, S24–S29. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2017.07.030>
- De La Casa-Fages, B., & Grandas, F. (2012). Dopamine dysregulation syndrome after deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences*, *312*(1–2), 191–193. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2011.08.014>
- Eusebio, A., Witjas, T., Cohen, J., Fluchère, F., Jouve, E., Régis, J., & Azulay, J. P. (2013). Subthalamic nucleus stimulation and compulsive use of dopaminergic medication in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, *84*(8), 868–874. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-302387>
- Hack, N., Akbar, U., Thompson-Avila, A., Fayad, S. M., Hastings, E. M., Moro, E., ... Okun, M. S. (2014). Impulsive and compulsive behaviors in Parkinson Study Group (PSG) centers performing deep brain stimulation surgery. *Journal of Parkinson's Disease*, *4*(4), 591–598. <https://doi.org/10.3233/JPD-140357>
- Han, J. W., Ahn, Y. D., Kim, W. S., Shin, C. M., Jeong, S. J., Song, Y. S., ... Kim, J. M. (2018). Psychiatric manifestation in patients with parkinson's disease. *Journal of Korean Medical Science*, *33*(47),

1–17. <https://doi.org/10.3346/jkms.2018.33.e300>

- Hwynn, N., & Fernandez, H. H. (2011). Impulsive and compulsive behaviors in Parkinson disease. *Uncommon Causes of Movement Disorders*, 6(November), 84–93. <https://doi.org/10.1017/CBO9780511977749.009>
- Isais-Millán, S., Piña-Fuentes, D., Guzmán-Astorga, C., Cervantes-Arriaga, A., & Rodríguez-Violante, M. (2016). Prevalencia de trastornos neuropsiquiátricos en pacientes con enfermedad de Parkinson (EP) no tratados GACETA MÉDICA DE MÉXICO ARTÍCULO ORIGINAL, 357–363.
- Joutsa, J., Martikainen, K., Vahlberg, T., Voon, V., & Kaasinen, V. (2012). Impulse control disorders and depression in Finnish patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders*, 18(2), 155–160. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2011.09.007>
- Kim, A., Kim, Y. E., Kim, H. J., Yun, J. Y., Yang, H. J., Lee, W. W., ... Jeon, B. (2018). A 7-year observation of the effect of subthalamic deep brain stimulation on impulse control disorder in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders*, 56(February), 3–8. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2018.07.010>
- Kon, T., Ueno, T., Haga, R., & Tomiyama, M. (2018). The factors associated with impulse control behaviors in Parkinson's disease: A 2-year longitudinal retrospective cohort study. *Brain and Behavior*, 8(8), 1–11. <https://doi.org/10.1002/brb3.1036>
- Krack, P., Bouthour, W., Fleury, V., Béreau, M., Lhommée, E., & Castrioto, A. (2018). Hyperdopaminergic behavioral spectrum in Parkinson's disease: A review. *Revue Neurologique*, 174(9), 653–663. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2018.07.005>
- Lhommée, E., Klinger, H., Thobois, S., Schmitt, E., Ardouin, C., Bichon, A., ... Krack, P. (2012). Subthalamic stimulation in Parkinson's disease: Restoring the balance of motivated behaviours. *Brain*, 135(5), 1463–1477. <https://doi.org/10.1093/brain/aws078>
- Lim, S. Y., Evans, A. H., & Miyasaki, J. M. (2008). Impulse control and related disorders in Parkinson's disease: Review. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1142, 85–107. <https://doi.org/10.1196/annals.1444.006>
- Lorraine V. kalia, A. E. lang. (2015). Parkinson disease. *Lancet*, 386, 896–912.
- SS, O., AH, E., & AJ, L. (2009). Dopamine dysregulation syndrome: an overview of its epidemiology, mechanisms and management. *CNS Drugs*, 23(2), 157–170. Retrieved from <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&AuthType=ip,url,uid,shib&db=rzh&AN=105465953&site=ehost-live>
- Vargas, A. P., & Cardoso, F. E. C. (2018). *Impulse control and related disorders in Parkinson's disease*. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria* (1st ed., Vol. 76). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1590/0004-282X20180052>
- Witjas, T., Eusebio, A., Fluchère, F., & Azulay, J. P. (2012). Comportements addictifs et maladie de Parkinson. *Revue Neurologique*, 168(8–9), 624–633. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2012.06.014>

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.

UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD.

COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Cd de México a _____ de _____ del 2019

Folio _____



Se le invita a participar en el estudio “**Prevalencia de Síndrome de Disregulación Dopaminérgica en pacientes con Enfermedad de Parkinson del Hospital de Especialidades Siglo XXI**”, cuyo objetivo es medir la presencia de una enfermedad psiquiátrica poco descrita en pacientes con enfermedad de Parkinson.

En dicho estudio se incluirán a los pacientes con Enfermedad de Parkinson del Hospital de Especialidades Siglo XXI, que se encuentran en protocolo de estudio para la colocación del neuroestimulador, así como los pacientes que ya cuentan con el estimulador. Al igual que usted alrededor de otras 30 personas se les invitara a participar.

Su participación es **VOLUNTARIA**, esto significa que usted puede elegir participar o no hacerlo. Tanto si elige o no participar, continuara los servicios que recibe en este hospital, incluso puede cambiar de idea y dejar de participar durante el desarrollo del mismo, sin que esto afecte su atención.

Procedimientos: Durante el estudio se realizara una entrevista en la que se le solicitaran datos personales como edad, escolaridad, antecedentes personales y se aplicaran unos cuestionarios cuya aplicación es de aproximadamente 30 minutos.

En caso de que se detecte sintomatología que amerite atención especializada por el servicio de salud mental, se referirá a dicho servicio para su valoración por un médico psiquiatra distinto al que realiza este estudio. El investigador se compromete a mantener en todo momento la confidencialidad de sus datos personales.

Posibles riesgos y molestias: No existen riesgos para usted como paciente.

Resultados o información nueva sobre alternativas de tratamiento: El investigador se compromete a brindarle información actualizada obtenida durante el estudio aunque esto pudiera afectar su decisión de participar.

Privacidad y confidencialidad: La información que nos proporcione será guardada de manera confidencial, nadie más podrá tener acceso a su información a menos que usted lo desee. Así mismo cuando los resultados de este estudio sean publicados, no se dará información que pueda revelar su identidad o la de su familiar.

Si surgiera una pregunta o dudas puede hacerla en cualquier momento durante su participación en este estudio, sobre los riesgos o beneficios con el investigador principal.

Nombre y firma del participante.

Testigo 1 (nombre, dirección, relación y firma)

Testigo 2 (nombre, dirección, relación y firma)

En caso de cualquier duda o aclaración comunicarse de lunes a viernes de 08:00 a 14:00:

-Investigador principal:

Dra. Anna Carolina González Saavedra, Servicio de Psiquiatría UMAE Hospital de Especialidades Siglo XXI, teléfono 618164920, correo electrónico caro_gss@hotmail.com

-Asesor de tesis:

Dr. Carlos Hernández Vega, Servicio de Psiquiatría UMAE Hospital de Especialidades Siglo XXI, teléfono 5503 3943, correo electrónico chv2203@hotmail.com

En caso de dudas o aclaraciones como participante podrá dirigirse: Comité de Ética en Investigación en Salud del Centro Médico Nacional Siglo XXI (Coordinación de Investigación en Salud) en Avenida Cuauhtémoc 330, 4to piso, Bloque B de la Unidad de Congresos, Col Doctores, Ciudad de México, CP 06720 Tel. 5556276900 ext. 21230. Correo electrónico comité.eticainv@imss.gob.mx

Cuestionario para trastornos compulsivos-impulsivos en la enfermedad de Parkinson (QUIP)

Folio: _____

Nombre del paciente: _____

Fecha: _____

Edad: _____ Sexo: _____ Masculino ___ Femenino Estado civil: _____

Edad de inicio de los síntomas: _____

INSTRUCCIONES: Conteste TODAS LAS PREGUNTAS refiriéndose a las CONDUCTAS ACTUALES PRESENTES DESDE HACE AL MENOS 4 SEMANAS

1. ¿Cree usted o creen otras personas que tiene un problema por exceso con su conducta respecto al juego, el sexo, las compras o la comida? Responda sobre las cuatro conductas indicadas a continuación.

- El juego (por ejemplo, frecuentar casinos, jugar por internet, loterías, quinielas, apuestas o máquinas tragaperras o de póquer)

__Sí __No

- El sexo (por ejemplo, exigir sexo, promiscuidad, prostitución, cambio de orientación sexual, masturbación, actividades sexuales por internet o teléfono, pornografía)

__Sí __No

- Las compras (por ejemplo, compra de artículos repetidos o que no se necesitan ni utilizan)

__Sí __No

- La comida (por ejemplo, comer mayores cantidades de comida o de tipo diferente que en el pasado, comer más rápidamente de lo normal, comer hasta empacharse o cuando no se tiene hambre)

__Sí __No

- 2. ¿Piensa demasiado en las conductas indicadas a continuación (le cuesta no pensar en ellas o se siente culpable)?

El juego	___ Sí	___ No
El sexo	___ Sí	___ No
Las compras	___ Sí	___ No
La comida	___ Sí	___ No

3. ¿Siente deseos o impulsos de realizar las conductas siguientes aunque le parezcan excesivos o le causen angustia (como sentirse inquieto(a) o irritable cuando no puede llevarlas a cabo)?

El juego	___ Sí	___ No
El sexo	___ Sí	___ No
Las compras	___ Sí	___ No
La comida	___ Sí	___ No

4. ¿Le cuesta controlar las siguientes conductas (por ejemplo aumentar su frecuencia con el tiempo o tener problemas para reducirlas o detenerlas)?

El juego	___ Sí	___ No
El sexo	___ Sí	___ No
Las compras	___ Sí	___ No
La comida	___ Sí	___ No

5. ¿Realiza determinadas acciones (por ejemplo ocultar lo que hace, mentir, acaparar cosas, pedir prestado, acumular deudas, robar o implicarse en actividades ilegales) con el específico fin de continuar con las siguientes conductas?

El juego	___ Sí	___ No
El sexo	___ Sí	___ No
Las compras	___ Sí	___ No
La comida	___ Sí	___ No

6. ¿Cree usted o creen otras personas que usted pasa demasiado tiempo

- A. en determinadas tareas, aficiones y otras actividades organizadas (como escribir, pintar, trabajar en el jardín, reparar o desmontar objetos, coleccionar cosas, utilizar el ordenador, trabajar en proyectos, etc.)?

Sí No

- B. repitiendo ciertas actividades motoras sencillas (como limpiar, adecentar, tocar, examinar, clasificar, ordenar o colocar cosas, etc.)?

Sí No

- C. andando o conduciendo sin rumbo previsto ni objetivo concreto?

Sí No

7. ¿Cree usted o creen otras personas que usted tiene problemas para controlar el tiempo que emplea para realizar estas actividades?

Sí No

8. ¿Interfieren estas actividades en su vida cotidiana o provocan problemas de relación o laborales?

Sí No

9. ¿Cree usted o creen otras personas (incluidos sus médicos) que suele tomar demasiado su medicación para el Parkinson?

Sí No

10. ¿Ha aumentado con el paso del tiempo por su cuenta, sin recomendación médica, la toma total de medicación para el Parkinson por motivos psicológicos, como mejorar el estado de ánimo o la motivación?

Sí No

11. ¿Ha aumentado con el paso del tiempo por su cuenta, sin recomendación médica, la toma total de medicación para el Parkinson porque solo se siente con plena capacidad física y mental cuando está discinético?

Sí No

12. ¿Tiene problemas para controlar el uso de la medicación para el Parkinson (como sentir un gran deseo de tomar más medicación o sentirse mal de ánimo o desganado cuando toma una dosis más baja)?

Sí No

13. ¿Hace acopio de sus medicamentos para el Parkinson o los esconde para poder aumentar la dosis total?

Sí No

Cuestionario QUIP- RS.

Reportado por: Paciente_____ Informante_____ Paciente e informante_____

Paciente:_____

Fecha: _____

1. ¿Qué tanto piensa acerca de los siguientes comportamientos (como tener problemas para mantener los pensamientos fuera de su mente o sentirse culpable)?

Juego __ Nunca (0) __ Raramente (1) __ Algunas veces(2) __ Frecuente (3) __ Muy frecuente (4)
Sexo __ Nunca (0) __ Raramente (1) __ Algunas veces(2) __ Frecuente (3) __ Muy frecuente (4)
Compras __ Nunca (0) __ Raramente (1) __ Algunas veces (2) __ Frecuente (3) __ Muy frecuente (4)
Comida __ Nunca (0) __ Raramente (1) __ Algunas veces (2) __ Frecuente (3) __ Muy frecuente (4)
Realizar tareas o pasatiempos __ Nunca (0) __ Raramente (1) __ Algunas veces (2) __ Frecuente (3) __ Muy frecuente(4)
Repetir actividades simples __Nunca (0) __ Raramente (1) __Algunas veces (2) __ Frecuente (3) __ Muy frecuente (4)
Tomar medicamentos Parkinson __Nunca (0) __Raramente (1) __Algunas veces(2) __ Frecuente (3) __Muy frecuente (4)

2. Tienes urgencia o deseos de los siguientes comportamientos que considera excesivos o le causan angustia (incluso sentirse inquieto o irritable cuando no puede participar en ellos)?

Juego __ Nunca (0) __ Raramente (1) __ Algunas veces(2) __ Frecuente (3) __ Muy frecuente (4)
Sexo __ Nunca (0) __ Raramente (1) __ Algunas veces(2) __ Frecuente (3) __ Muy frecuente (4)
Compras __ Nunca (0) __ Raramente (1) __ Algunas veces (2) __ Frecuente (3) __ Muy frecuente (4)
Comida __ Nunca (0) __ Raramente (1) __ Algunas veces (2) __ Frecuente (3) __ Muy frecuente (4)
Realizar tareas o pasatiempos __ Nunca (0) __ Raramente (1) __ Algunas veces (2) __ Frecuente (3) __ Muy frecuente(4)
Repetir actividades simples __Nunca (0) __ Raramente (1) __Algunas veces (2) __ Frecuente (3) __ Muy frecuente (4)
Tomar medicamentos Parkinson __Nunca (0) __Raramente (1) __Algunas veces(2) __ Frecuente (3) __Muy frecuente (4)

3. Tiene dificultad para controlar los siguientes comportamientos (como aumentar en el tiempo o tener problemas para reducirlos o detenerlos)?

Juego __ Nunca (0) __ Raramente (1) __ Algunas veces(2) __ Frecuente (3) __ Muy frecuente (4)
Sexo __ Nunca (0) __ Raramente (1) __ Algunas veces(2) __ Frecuente (3) __ Muy frecuente (4)
Compras __ Nunca (0) __ Raramente (1) __ Algunas veces (2) __ Frecuente (3) __ Muy frecuente (4)
Comida __ Nunca (0) __ Raramente (1) __ Algunas veces (2) __ Frecuente (3) __ Muy frecuente (4)
Realizar tareas o pasatiempos __ Nunca (0) __ Raramente (1) __ Algunas veces (2) __ Frecuente (3) __ Muy frecuente(4)
Repetir actividades simples __Nunca (0) __ Raramente (1) __Algunas veces (2) __ Frecuente (3) __ Muy frecuente (4)
Tomar medicamentos Parkinson __Nunca (0) __Raramente (1) __Algunas veces(2) __ Frecuente (3) __Muy frecuente (4)

4. ¿Participa en actividades específicas para continuar con los siguientes comportamientos (como esconder lo que está haciendo, mentir, acaparar cosas, pedir prestado a otros, acumular deudas, robar o estar involucrado en actos ilegales)?

Juego __ Nunca (0) __ Raramente (1) __ Algunas veces(2) __ Frecuente (3) __ Muy frecuente (4)
Sexo __ Nunca (0) __ Raramente (1) __ Algunas veces(2) __ Frecuente (3) __ Muy frecuente (4)
Compras __ Nunca (0) __ Raramente (1) __ Algunas veces (2) __ Frecuente (3) __ Muy frecuente (4)
Comida __ Nunca (0) __ Raramente (1) __ Algunas veces (2) __ Frecuente (3) __ Muy frecuente (4)
Realizar tareas o pasatiempos __ Nunca (0) __ Raramente (1) __ Algunas veces (2) __ Frecuente (3) __ Muy frecuente(4)
Repetir actividades simples __ Nunca (0) __ Raramente (1) __ Algunas veces (2) __ Frecuente (3) __ Muy frecuente (4)
Tomar medicamentos Parkinson __ Nunca (0) __ Raramente (1) __ Algunas veces(2) __ Frecuente (3) __ Muy frecuente(4)

Hoja de puntuación.

Juego _____ (0-16)

Sexo _____ (0-16)

Compras compulsivas _____ (0-16)

Trastorno por atracción _____ (0-16)

Hobysmo- punding _____ (0-32)

Uso medicación _____ (0-16)

Puntuación total (A-D) _____ (0-64)

Puntuación total (A-F) _____ (0-112)

Escala de Depresión de Montgomery-Asberg (validada por Lobo y cols)

1. Tristeza aparente

El paciente expresa abatimiento, tristeza y desesperación a través de la voz, el gesto y la expresión mínima. Evalúese en función de la gravedad e incapacidad para ser animado.

0. No tristeza

1.

2. Parece demasiado, pero se anima fácilmente

3.

4. Parece triste e infeliz la mayor parte del tiempo

5.

6. Parece desgraciado todo el tiempo. Extremadamente abatido

2. Tristeza expresada

El enfermo aporta datos verbales sobre su humor deprimido, independientemente de lo que exprese por su apariencia o no. Incluye ánimo bajo, abatimiento, desesperanza, sentimiento de desamparo. Evalúese de acuerdo con la intensidad, duración e influenciabilidad del humor por las circunstancias:

0. Tristeza ocasional en consonancia con las circunstancias ambientales

1.

2. Tristeza que cede (se anima) sin dificultad

3.

4. Sentimientos de tristeza o abatimiento profundo, pero el humor es todavía ligeramente influenciable por las circunstancias externas

5.

6. Continua e invariable tristeza, abatimiento, sentimiento de desgracia

3. Tensión interior

El paciente expresa sentimientos de malestar indefinido, nerviosismo, confusión interna, tensión mental que se vuelve pánico, temor o angustia. Evalúese de acuerdo con la intensidad, frecuente o duración de la tranquilidad perdida:

0. Placidez aparente. Sólo manifiesta tensión interna

1.

2. Ocasional sentimientos de tensión interna o sentimientos de pánico que aparecen intermitentemente y que el paciente puede dominar, pero con dificultad

5.

6. Angustia o temor no mitigado. Pánico abrumador

4. Sueño reducido

El paciente expresa una reducción en la duración o en la profundidad de su sueño en comparación a cómo duerme cuando se encuentra bien.

0. Sueño como los normales.

1.

2. Leve dificultad para dormir o sueño ligeramente reducido: sueño ligero

3.

4. Sueño reducido o interrumpido al menos durante 2 horas

5.

6. Menos de 2 o 3 horas de sueño

5. Disminución del apetito

El paciente expresa una reducción del apetito en comparación con cuando se encuentra bien. Evalúese la pérdida del deseo de alimento o la necesidad de forzarse uno mismo a comer.

0. Apetito normal o aumentado

1.

2. Apetito ligeramente disminuido

3.

4. No apetito. Los alimentos saben mal

5.

6. Necesidad de persuasión para comer

6. Dificultad de concentración

El paciente expresa dificultades para mantener su propio pensamiento o para concentrarse. Evalúese de acuerdo con la intensidad, frecuencia y grado de la incapacidad producida.

0. Ninguna dificultad de concentración

1.

2. Dificultades ocasionales para mantener los propios pensamientos

3,

4. Dificultades en la concentración y el mantenimiento del pensamiento que reduce la capacidad para mantener una conversación o leer

5.

6. Incapacidad para leer o conversas sub gran dificultad

7. Laxitud, Abulia

El paciente expresa o presenta una dificultad para iniciar y ejecutar las actividades diarias:

0. Apenas dificultades para iniciar las tareas. No inactividad

1.

2. Dificultad para iniciar actividades

3.

4. Dificultades para comenzar sus actividades rutinarias, que exigen un esfuerzo para ser llevadas a cabo

5.

6. Completa laxitud, incapacidad para hacer nada sin ayuda

8. Incapacidad para sentir

El paciente expresa un reducido interés por lo que le rodea o las actividades que normalmente producían placer. Reducción de la capacidad para reaccionar adecuadamente a circunstancias o personas.

0. Interés normal por las cosas y la gente

1.

2. Reducción de la capacidad para disfrutar de los intereses habituales

3.

4. Pérdida de interés en lo que le rodea, incluso con los amigos o conocidos

5.

6. Manifiesta la experiencia subjetiva de estar emocionalmente paralizado, anestesiado, con incapacidad para sentir placer o desagrado, y con una falta absoluta y/o dolorosa pérdida de sentimientos hacia parientes y amigos

9. Pensamientos pesimistas

El paciente expresa pensamientos de culpa, autorreproche, remordimiento, inferioridad, ideas de ruina, ideas de pecado.

0. No pensamientos pesimistas

1.

2. Ideas fluctuantes de fallos, autorreproches o autodepreciaciones

3.

4. Persistentes autoacusaciones o ideas definidas, pero todavía razonables de culpabilidad o pecado.

Pesimismo

5.

6. Ideas irrefutables de ruina, remordimiento o pecado irremediable, Autoacusaciones absurdas e irreducibles

10. Ideación suicida

El paciente expresa la idea de que la vida no merece vivirse, de que una muerte natural sería bienvenida, o manifiesta ideas o planes suicidas.

0. Se alegra de vivir. Toma la vida como viene

1.

2. Cansado de vivir. Ideas de suicidas fugaces

3.

4. Manifiesta deseos de muerte, ideas suicidas frecuentes. El suicidio es considerado como una solución, pero no se han elaborado planes o hecho intención

5.

6. Planes explícitos de suicidio cuando exista una oportunidad, activa preparación para suicidio