

“Movilizado” por la dopamina

Control de impulsos en Enfermedad de Parkinson

MARCELA MEZZATESTA
XULIÁN MOZO
Residentes de Psiquiatría
Hospital Vall d'Hebron



CASO CLÍNICO

Varón de 65 años.

Antecedentes vitales:

-Natural de Sevilla

-3º de una fratria de 4 hermanos.

-Dificultades en la lectura y la escritura. No escolarización.

-Se traslada a Barcelona en 1964. Operario en fábrica desde 1972.

-Casado desde los 30 años. Dos hijos independientes.
Viudo desde Junio de 2009.

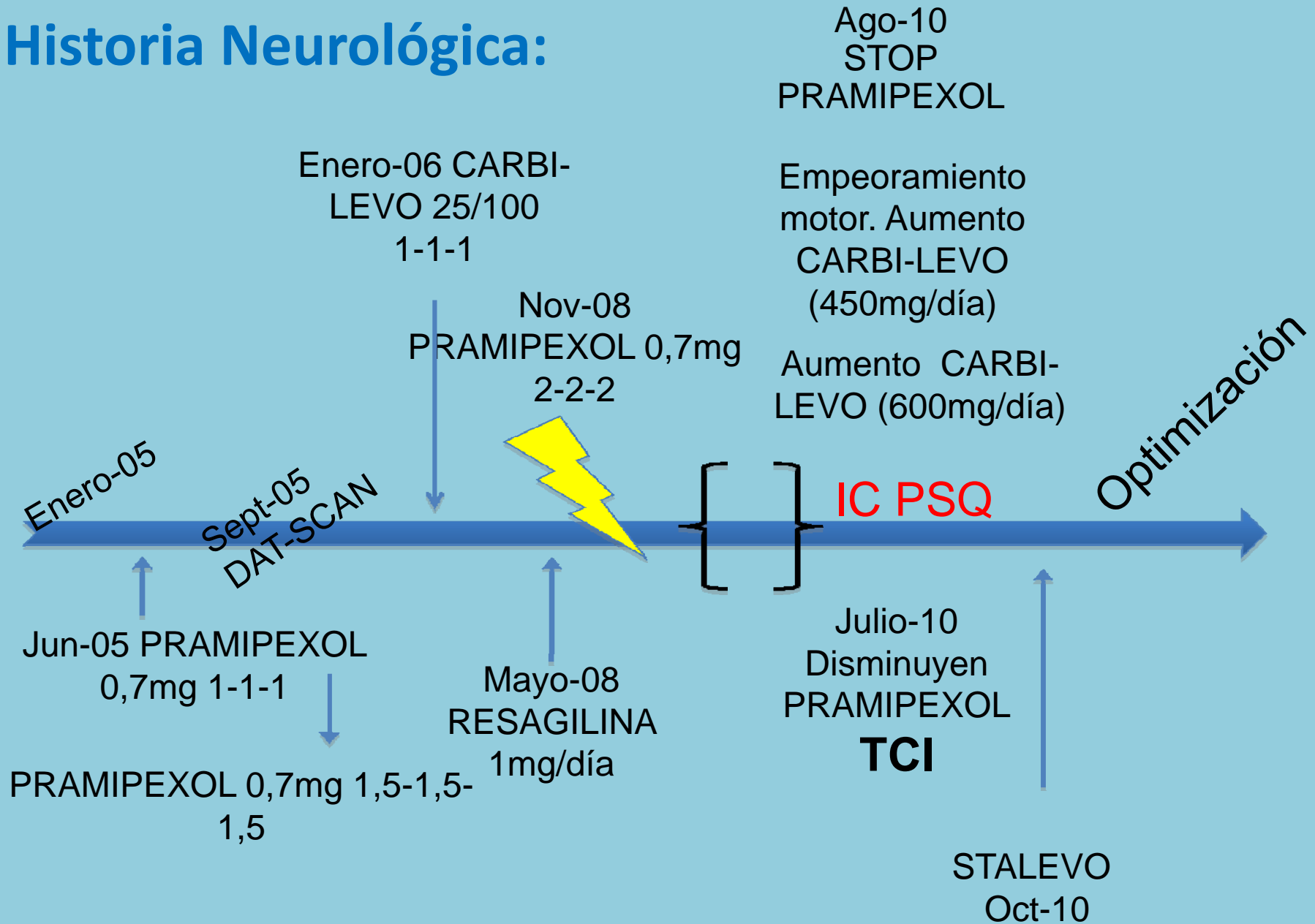
Antecedentes somáticos:

- No alergias medicamentosas conocidas.
- Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica con diagnóstico en el 2003. Últimas PFR de sept-2010: VEMS 58,13; (CVF%) 62,25; FEV1/FVC (%): 67,75; FEF 25%-75% (%) 39,73 y PBD +. En tratamiento con Atrovent y Serevent.
- Dislipemia.
- HTA con buen control de cifras tensionales.
- Poliomielitis en la infancia con déficit funcional residual en EID.
- Prótesis ocular izquierda.

Antecedentes somáticos:

- Pancreatitis aguda en 2005 y 2010 de origen no filiado (posiblemente litiásica). Control en CEX CHBP; último TAC abdominal (Feb-2010): discreta atrofia en cola pancreática, calcificaciones laminares adyacentes en la cola y en raíz de mesenterio. ColangioRM (Nov-2010)
- Colecistectomía laparoscópica en marzo de 2011 por Adenomiomatosis vesicular.
- No hábitos tóxicos.

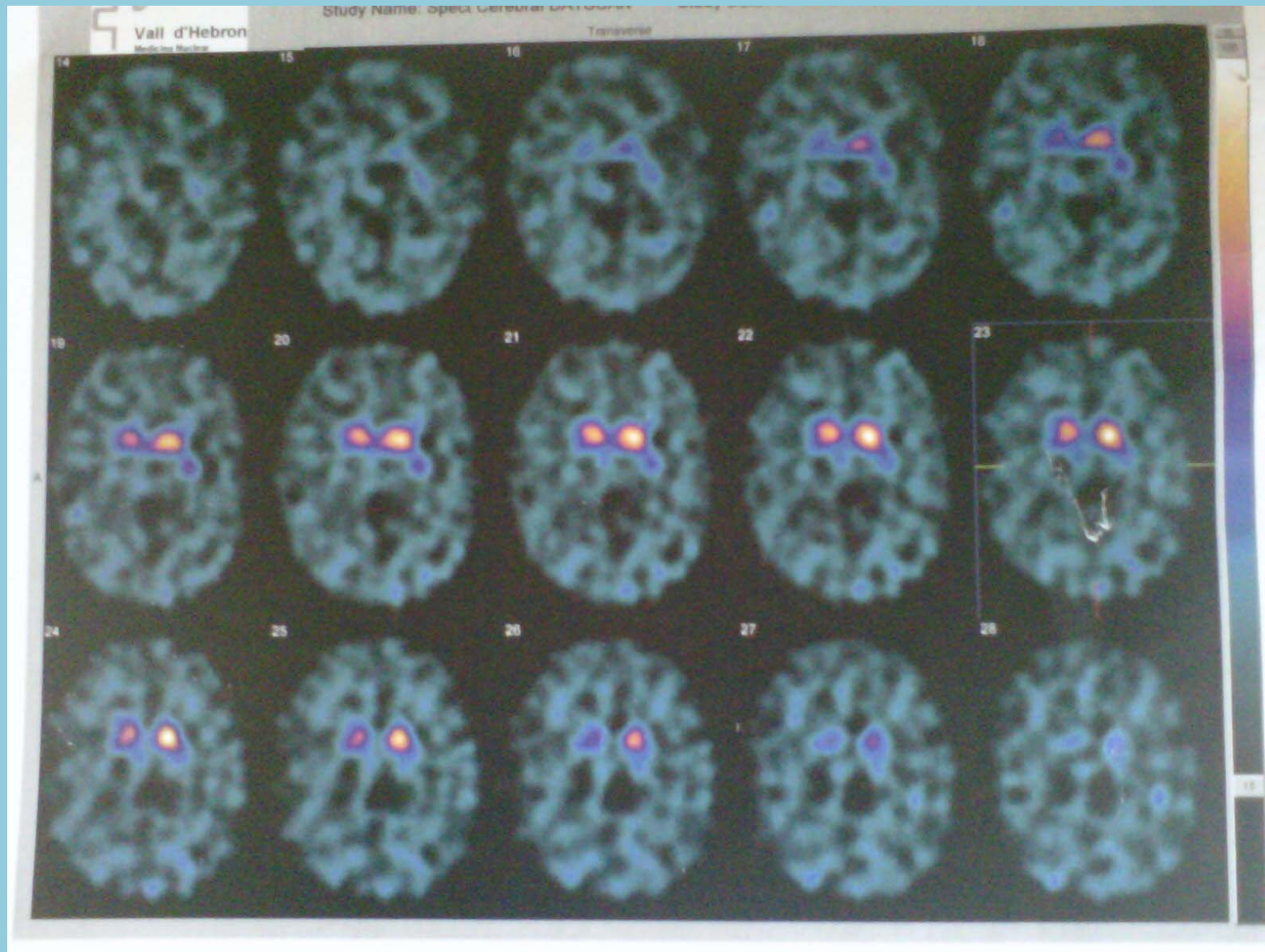
Historia Neurológica:



ACTUALMENTE:

STALEVO (Levodopa/Carbidopa/Entecapona)
125/ 31,25/200 1-1-1-1-1 + AMANTADINA
100mg/día

DAT-SCAN:



ANTECEDENTES PSIQUIÁTRICOS FAMILIARES:

- Familiar de primer grado con dependencia de alcohol y juego patológico.
- Familiar de primer grado con posible juego patológico.

PSIQUIATRÍA:

JUEGO PATOLÓGICO

-Interes previos.

-Inicio en Dic-2008 (un mes con AD).

-Inversión creciente. Cenit en Mayo de 2010. 50 euros/día.

-Deterioro social-familiar.

PSIQUIATRÍA:

HIPERSEXUALIDAD

-Intereses previos.

-Aumento de la libido. Modelo más adaptado – Terapia de pareja en marzo 2009.

- Usuario de prostitución.

-Inversión creciente. Cenit en Marzo 2010 – 500 euros/sem.

PSIQUIATRÍA:

Abordaje: Disminución AD + Estrategias familiares + TCC – Grupo durante 4 meses (Jul-2010).

Ago-2010 - Síntomas residuales. Priman síntomas depresivos.

EPP: No alteraciones en el estado de alerta, orientación, estado atencional o memoria. Abordable y colaborador. Actitud minimizadora. Hipomimia. Disminución del contacto visual. Contacto sintónico. Discurso coherente, aumento de latencia de respuesta, bradilalia, aprosodia. Cogniciones depresivas. Tendencia al llanto. Hipotimia. Apatía. Humor poco reactivo. Ansiedad psíquica moderada. No clínica psicótica. Sueño fragmentado. No otras alteraciones de la conducta. Capacidades volitivas conservadas.

PSIQUIATRÍA:

Published in final edited form as:

Neuropsychologia. 2011 January ; 49(1): 103–107. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2010.10.012.

Altruistic punishment in patients with Parkinson's disease with and without impulsive behaviour

Atbin Djamshidian², Sean S. O'Sullivan², Karen Doherty², Andrew J. Lees², and Bruno B. Averbeck^{1,3}

¹Sobell Department of Motor Neuroscience and Movement Disorders, Institute of Neurology, UCL, London WC1N 3BG, United Kingdom

²Department of Molecular Neuroscience and Reta Lila Weston Institute for Neurological Studies, University of London, London, United Kingdom

³Laboratory of Neuropsychology, National Institute of Mental Health, National Institutes of Health, Bethesda MD, 20892-4415

Abstract

Punishing violators of social norms when there is personal cost is known as altruistic punishment. We tested patients with Parkinson's disease (PD) with and without impulsive-compulsive behaviours (ICBs) and matched control subjects, on and off their regular dopamine replacement therapy on a task, in which the patients decided whether or not to invest a sum of money with a trustee. The sum was then quadrupled and the trustee could decide whether or not to return a portion of the investment. Participants could punish the trustee after they were informed of the trustee's decision. We found that PD patients without ICBs on or off medication punished more often than controls, whereas PD patients with ICBs punished more than controls on medication, but similar to controls off medication. These results suggest a role for dopamine in altruistic punishment decisions in PD patients with impulsive compulsive behaviour.

CUESTIONARIOS Y

ESCALAS:

Enero / 2012

Sept / 2010

MMSE: 27 + 2 /30

**Barrat: Total 38
(14/7/17)**

**Barrat: Total 31
(10/6/15)**

Hamilton: 26

Hamilton: 15

STAI: E-37, R-24

STAI: Pendiente...

SOGS: 13

EVOLUCIÓN...

Rebote
Pramipexol

Trastorno
adaptativo

Distimia

Tratamiento: Escitalopram 10mg/día. Clonazepam gotas.

Revisión Bibliográfica



¿Qué se sabe del Parkinson y
el trastorno por control de impulsos?

- La presencia de TCI en Parkinson alcanza una frecuencia de hasta el **13.6%** (hasta 6 veces más que en la población general)

- $\frac{1}{4}$ de éstos pacientes presenta más de **un TCI simultáneo**.

(Voon et al 2011)
(Djamshidian et al 2011)

- Incremento de la libido (hipersexualidad, parafilias) **2-11%**

- Compras compulsivas **0.4-5.7%**

- Atracones (binge eating) **4.3%**

- Síndrome de desregulación Dopaminérgica **3.4% y 4%**

- Adicción a Internet

- **Juego patológico:**



Prevalencia en EP varía entre **3.4-6%**, hasta **8%** en los que reciben tratamiento con Agonistas Dopaminérgicos.



**Mad woman obsessed with gambling de
Theodore Gericault.**



Hipersexualidad y Juego patológico más frecuente en hombres.

Compras compulsivas y atracones en mujeres.

*Estudio DOMINION: (Estudio cross-sectional
n=3090)
(Voon et al 2011)*

Table 3 Prevalence ranges for impulse control disorders (ICDs) in Parkinson's disease patients.

<i>ICD</i>	<i>Lower estimate (%)</i>	<i>Upper estimate (%)</i>	<i>Median (%)</i>	<i>Studies</i>
Pathological gambling	1.7	6.1	5.0	[17,20,21,29,31,36]
Problem gambling	2.2	13.3	4.3	[18,20,21,26,28,31]
Hypersexuality ^a	2.0	11	3.5	[18,20–23,26–28,30]
Compulsive shopping ^a	0.4	9.0	3.1	[18,20,22,26–28,30]
Compulsive eating ^a	0.3	5.9	3.6	[18,23,27,28,30]
Pathological ICDs: 1 or more	3.5	9.0	6.1	[17,23,24]
Problem ICDs: 1 or more	4.0	13.6	7.6	[26–28]
Increased impulsivity: 1 or more behaviours	14.0	28.0	22.0	[18–21]

^aIncludes behaviours along the whole ICD spectrum (increases in behaviours to pathological ICDs).

(Ambermoon et al 2010)

FACTORES DE RIESGO

- Tratamiento con **Agonistas Dopaminérgicos** (principal)
- Comienzo temprano de EP
- Solteros
- Fumadores
- **Historia familiar** positiva de comportamiento adictivos o JP

Table 4 Multivariate predictors of impulse control disorder (ICD) risk in a multi-centre study of 3090 subjects [28].

<i>Variable</i>	<i>Odds ratio</i>	<i>95% CI</i>
Under 65 years	2.5	(2.0, 3.2)
Not married	1.5	(1.2, 1.9)
Living in USA	1.6	(1.3, 2.1)
Smoker	1.7	(1.1, 2.7)
Family history gambling	2.1	(1.3, 3.3)
DA agonist treatment	2.7	(2.1, 3.6)
L-dopa	1.5	(1.1, 2.1)

CI: confidence interval; DA: dopamine receptor agonists; L-dopa: levodopa.

(Ambermoon et al 2010)

Compartidos con JP en la población general

- Sexo masculino
- Historia previa de **abuso de alcohol** o de otras sustancias
- Historia de **depresión**
- **Historia familiar positiva** de comportamiento adictivos o JP
- Rasgos de personalidad relacionados con la **búsqueda de novedades**



Prevalencia de JP en población general **0.25- 2%** (Europa)

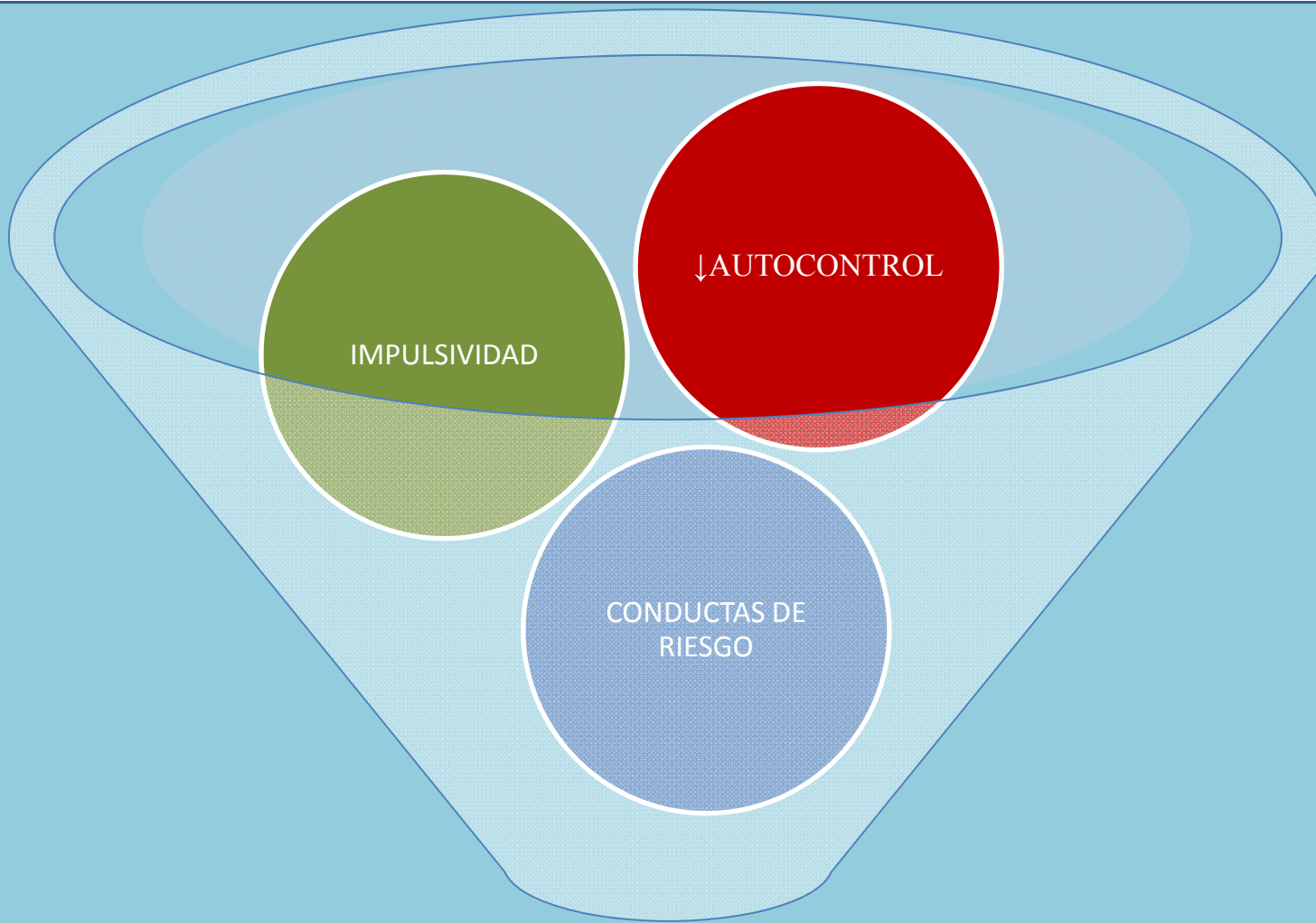
Alteraciones comportamentales y cognitivas



Agresividad
Depresión
Desinhibición

Mayor puntuación en escalas (comparados con EP sin JP)

- ✓ Comportamientos **antisociales**
- ✓ TCA (atracones)
- ✓ Esquizotipia
- ✓ Novelty-seeking
- ✓ Déficit para la **toma de decisiones de alto riesgo** (IOWA gambling task)
- ✓ Inhabilidad para postergar **gratificación**
- ✓ Déficits en **memoria de trabajo** (comparado con EP sin JP)
- ✓ Impulsividad
- ✓ Castigos “altruistas”



JUEGO PATOLOGICO en EP

¿Cómo se diagnostica?

- Se define como un comportamiento lúdico **inapropiado, persistente, desadaptativo**, incluido en la categoría de TCI.
- Existe deterioro de las **relaciones interpersonales**, absentismo o **pérdida de empleo** en algunos casos, sentimientos de culpa y remordimiento, aunque pueden comportarse de manera hostil cuando son privados del juego

Panel 2: Dopaminergic medication-related compulsive behaviours

Gambling

Pathological gambling (DSM IV definition²²)

A Persistent and recurrent maladaptive gambling behaviour as indicated by five or more of the following:

- 1 Preoccupied about gambling
- 2 Increasing amount of money spent
- 3 Repeated unsuccessful attempt to control gambling
- 4 Restless or irritable when reducing time spent on gambling
- 5 Means of escape from problems or to relieve dysphoric mood
- 6 Chasing losses
- 7 Lies to others about gambling
- 8 Illegal acts to finance gambling
- 9 Jeopardised relationship, work, or education
- 10 Relies on others for money

B Does not occur exclusively during periods of hypomania or mania

Problem gambling

Similar to pathological gambling but is indicated by only three to four of the ten criteria

(Djamshidian 2011)
(Voon 2007)

Hypersexuality

Proposed operational diagnostic criteria⁵

- A The sexual thoughts or behaviours are excessive or an atypical change from baseline indicated by one or more of the following:
- 1 Maladaptive preoccupation with sexual thoughts
 - 2 Inappropriately or excessively requesting sex from spouse or partner
 - 3 Habitual promiscuity
 - 4 Compulsive masturbation
 - 5 Use of telephone sex lines or pornography
 - 6 Paraphilias
- B The behaviour must have persisted for at least 1 month
- C The behaviour causes at least one or more of the following:
- 1 Visible distress
 - 2 Attempts to control thoughts or behaviour unsuccessful or result in marked anxiety or distress
 - 3 Behaviours are time-consuming
 - 4 Interferes substantially with social or occupational functioning
- D The behaviour does not occur exclusively during periods of hypomania or mania
- E If all criteria except C are fulfilled, the disorder is subsyndromal

Compulsive shopping

McElroy's criteria²⁹

- A Maladaptive preoccupation with buying or shopping, whether impulses or behaviour, that:
- 1 Are experienced as irresistible, intrusive, and/or senseless
 - 2 Result in frequent buying of more than can be afforded, items that are not needed, or for longer periods of time than intended.
- B Causes visible distress, is time-consuming, substantially interferes with social or occupational functioning, or results in financial problems
- C The behaviours do not occur exclusively during periods of hypomania or mania

Compulsive eating

Binge eating (DSM IV research diagnostic criteria²²)

- A Recurrent binge eating characterised by eating large amounts in a discrete period along with a loss of control
- B Three of more of the following:
- 1 Rapid eating
 - 2 Feeling uncomfortably full
 - 3 Eating large amounts when not hungry
 - 4 Eating alone because of embarrassment of amounts
 - 5 Feeling disgusted or guilty after overeating
- C Visible distress
- D Occurs 2 days per week for 6 months
- E Does not occur with compensatory behaviours or during anorexia or bulimia nervosa

Punding²²

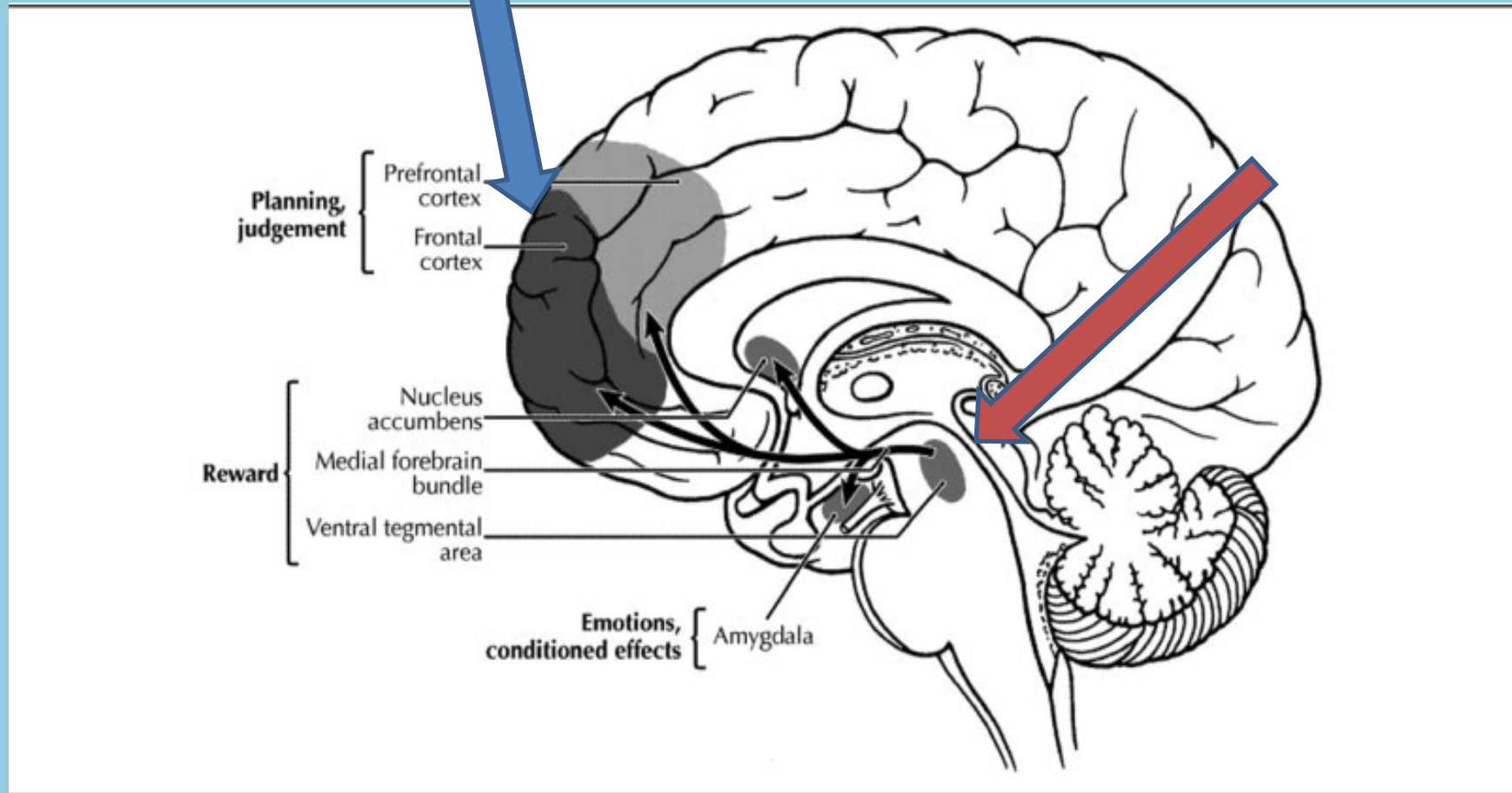
- An intense fascination with complex, excessive, repetitive, non-goal-oriented behaviours
- The behaviours include less complex acts such as shuffling papers, reordering bricks, or sorting handbags, or more complex acts such as hobbyism (gardening, painting), writing, or excessive computer use

Compulsive medication use

Giovannoni's criteria¹⁸

- A Clinical diagnosis of levodopa-responsive Parkinson's disease
- B Need for increasing dopamine replacement therapy in excess of that required for motor signs and symptoms
- C Pathological use despite severe behavioural disturbances and drug-induced dyskinesias
- D Social or occupational impairment
- E Development of a dopaminergic withdrawal state with dose reduction

¿Qué estructuras cerebrales
y
mecanismos neurobiológicos
están implicados?



Niveles \uparrow **DOPA** = TCI, punding, st.psicóticos, discinesias

Niveles \downarrow **DOPA** = depresión, apatía, deterioro cognitivo.

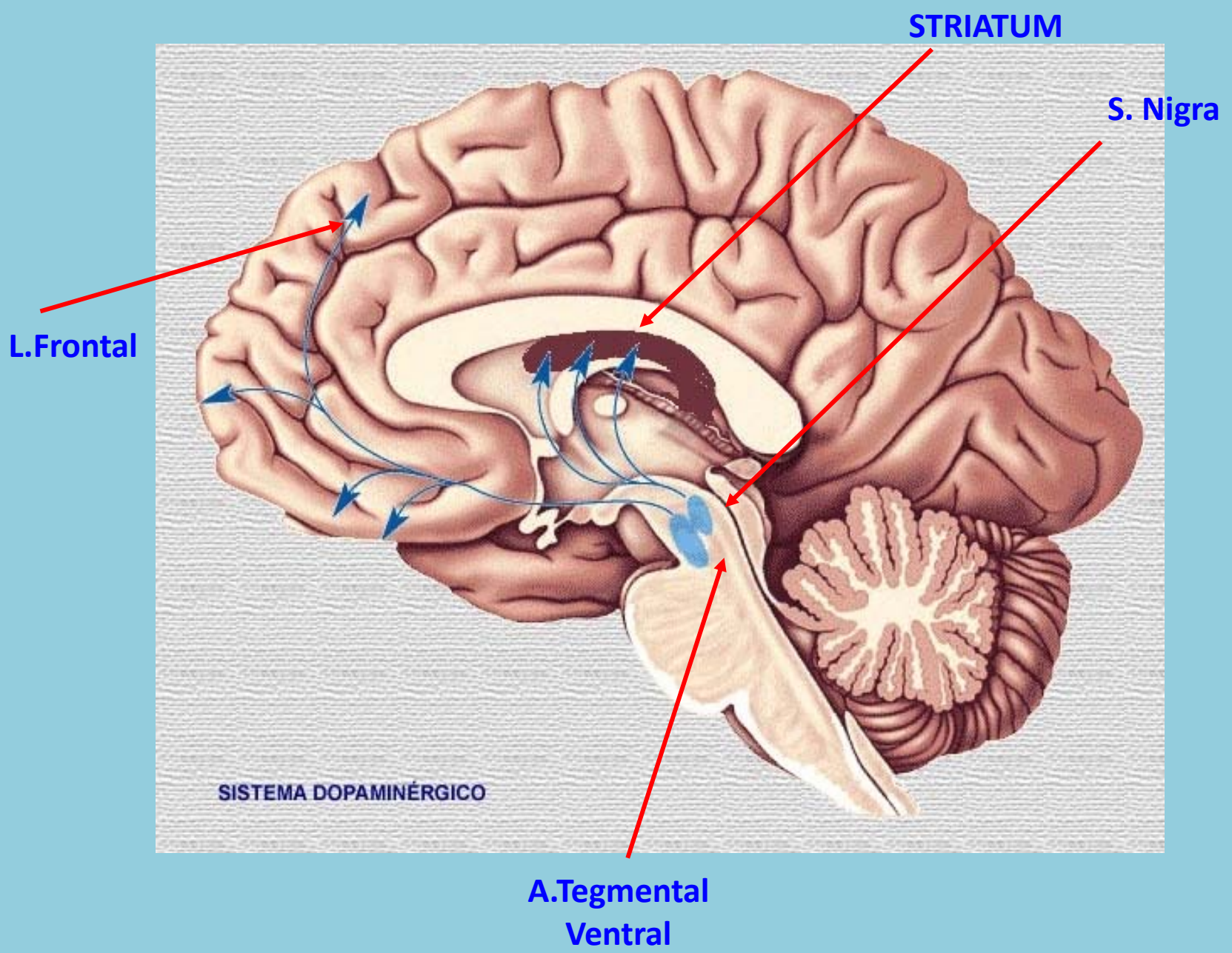
Hipótesis A

Sobredosis cognitiva

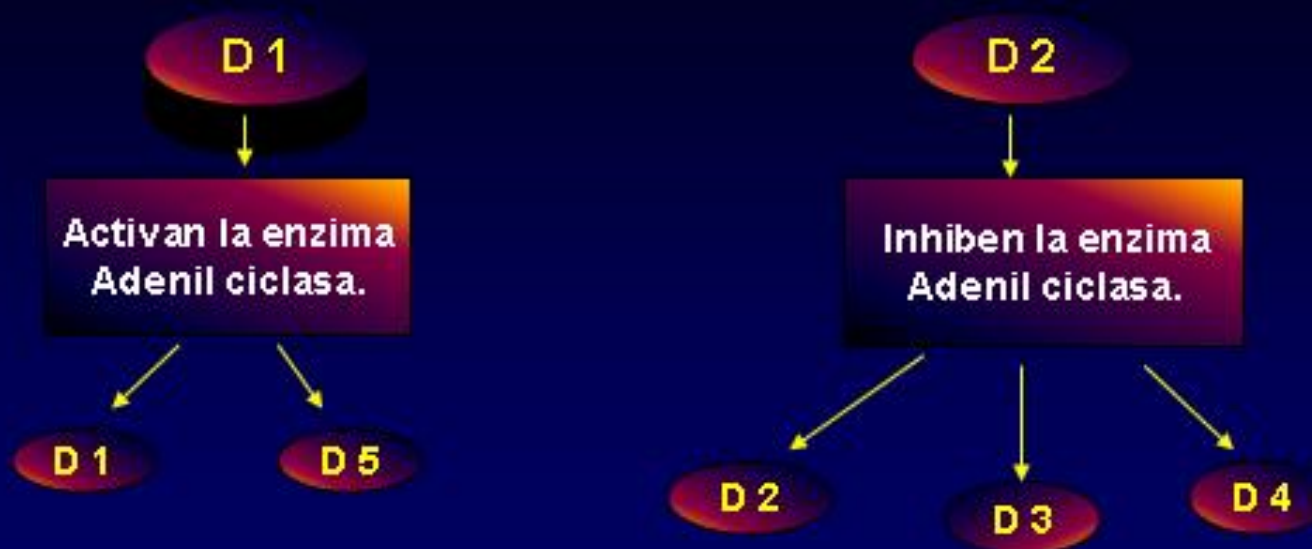
La dopa exógena necesaria para corregir **déficit en putamen** sobreestimula el **circuito ventral(más preservado)** llevando a comportamientos adversos y diferentes síntomas que se traducen en alteraciones neuropsicológicas.

Hipótesis B

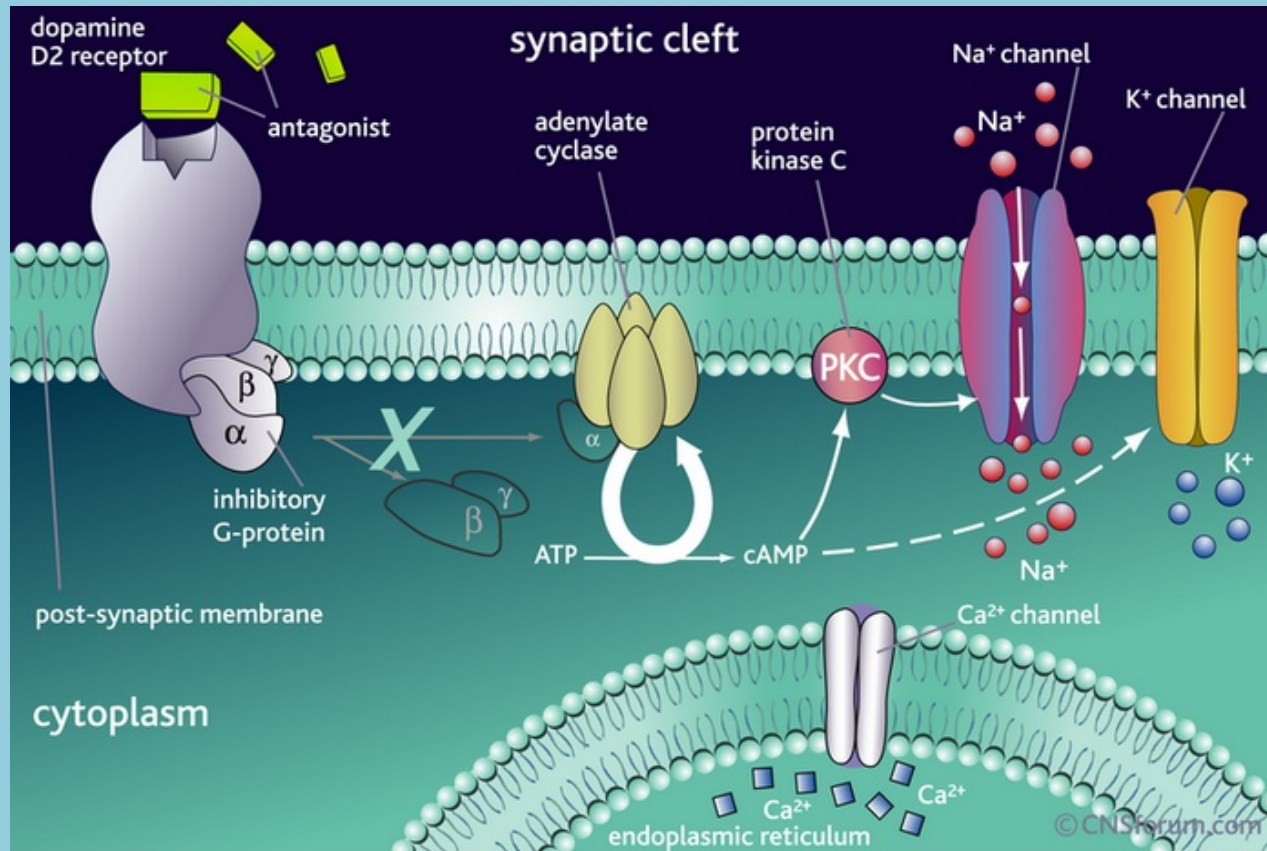
La severidad de la **lesión en el área tegmental ventral** dicta la tendencia a comportamiento alterados relacionados (insuficientemente compensados) con tratamiento dopaminérgico.



RECEPTORES DOPAMINÉRGICOS.



Se localizan en SNC y en la periferia.



¿Cómo actúan los Ag. Dopa en este sistema?



- Actividad en estriatum ventral durante la **anticipación de la recompensa**
- Tasa de activación **D3/D2** y **D3/D1**



- Interacción con la corteza prefrontal
- Procesamiento de la recompensa en el cortex lateral orbitofrontal, **disminuyendo el refuerzo negativo de la pérdida**

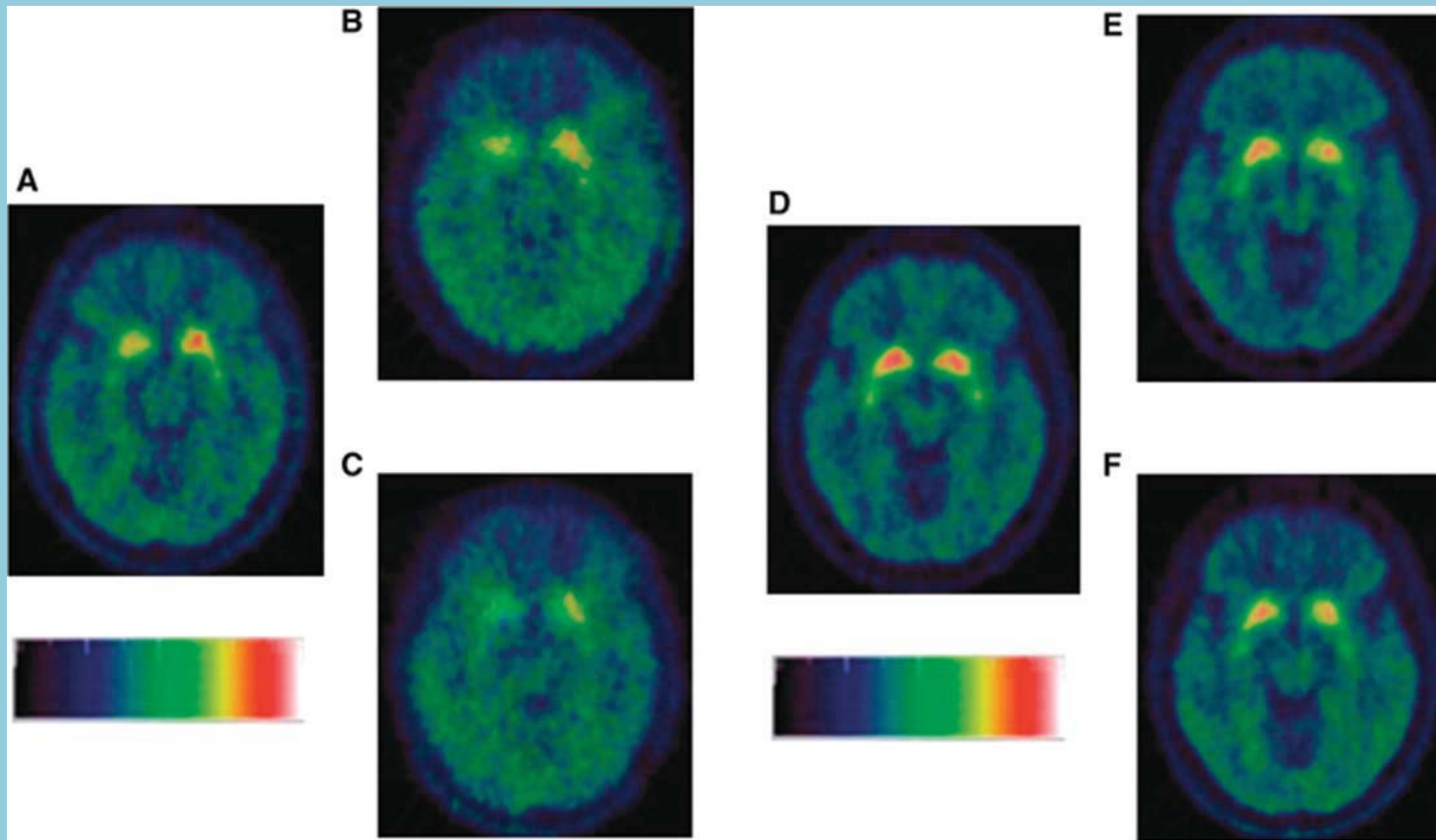
Relación con la **sobrestimulación dopaminérgica** en la corteza orbitofrontoestriatal (déficit en la toma de decisiones racionales por las de **alto riesgo**)

Modulación entre hot decision making (límbico) y cool executive balance

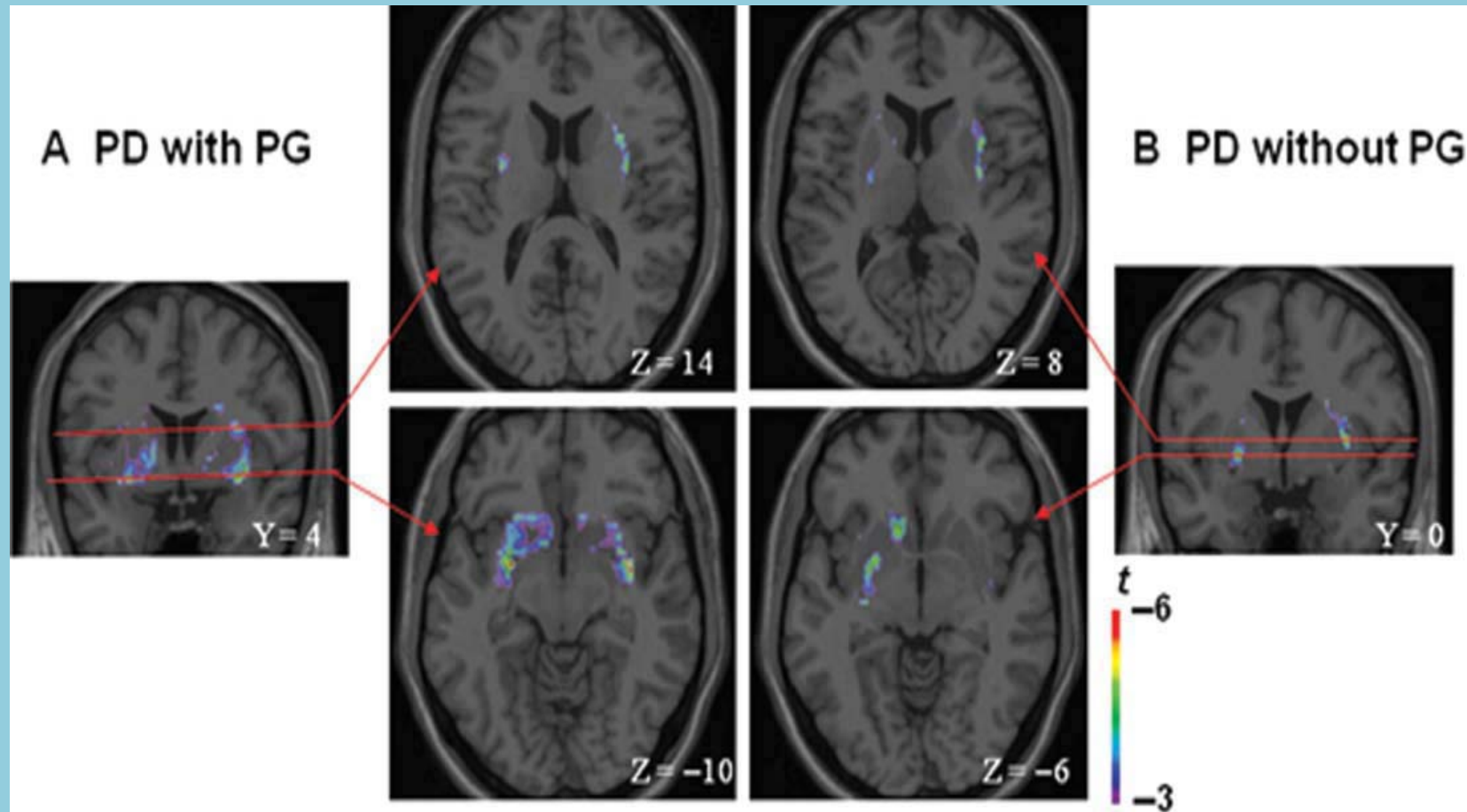
Similitudes entre JP y adicciones

- Deseo de satisfacer el **craving**, pensamientos intrusivos relacionados con **conductas deletéreas** y la **pérdida del auto-control**
- Las **drogas** que incrementan la **liberación pre-sináptica de dopamina** aumentan el riesgo de **JP**
- Necesidad de **incrementar** progresivamente la **cantidad de dinero** para lograr niveles mayores de **excitación** (*similar a tolerancia y dependencia*)
- JP produce síntomas de **“retirada”**: depresión, irritabilidad, fatiga, ansiedad, disforia, apatía. (**20%** de EP con JP)
- Solapamiento con **dependencia de alcohol** y **trastornos de personalidad**

American Psychiatry Asociation 1994
(Djamshidian 2011)



(Djamshidian et al 2011)
(Cilia et al 2008)



(Djamshidian et al 2011)
(Cilia et al 2008)

¿Con qué tipo de fármacos dopaminérgicos está relacionado el JP?

Grupo	Fármacos	Mecanismo de acción	Efectos	Efectos secundarios
ANTICOLINERGICOS	Trihexifenidilo (6-15 mg/d) Biperideno (6-12 mg/d)	Anticolinérgico	Mejora temblores, acatisia farmacológica	Sequedad de boca, RAO, estreñimiento, glaucoma...
AMANTADINA (Antiviral)	Amantadina (100-300 mg/d)	Serendipia. Efectos AP	Mejora discinesias causadas por L-DOPA	Edemas, <i>Livedo reticularis</i> , sequedad boca, estreñimiento, confusión, delirios...
L-DOPA (250-1500 mg/d)	Sinemet® (L-DOPA + carbidopa) Madopar® (L-DOPA + benserazida) Stalevo® (L-DOPA + carbidopa + entacapona)	Transformación de L-DOPA en dopamina	Mejoría en movimientos de articulaciones, sinergia de grupos musculares. Mejoría del componente motor	Discinesias, alucinaciones visuales, delirios, confusión, nauseas, vómitos...
INHIBIDORES DE LA MAO-B	Selegina (10mg/d) Rasagilina (1 mg/d)	Inhibe selectivamente la MAO-B, responsable de la degradación de dopamina	Modesto mejoría sintomática	Selegilina: insomnio, alucinaciones, confusión, discinesias... Rasagilina: buena tolerancia
AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS	ERGÓTICOS Pergolida (0.25-3 mg/d) Cabergolina (0.25-6 mg/d) NO ERGÓTICOS Ropirinol (4.5-24 mg/d) Pramipexol (0.7-4 mg/d) Rotigotina (transdérmico) Apomorfina (v.parenteral)	Actúan sobre receptores D2	Mejoría en movimientos de articulaciones, sinergia de grupos musculares. Mejoría del componente motor (Pacientes jóvenes)	Discinesias, somnolencia, confusión, alucinaciones, paranoia, TCI, nauseas, vómitos... ERGÓTICOS: FR CV. NO ERGÓTICOS: NO FR CV.

ACCIÓN SOBRE LOS DIFERENTES RECEPTORES DE LOA AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS

Agonistas	D1	D2	D3	5ht	α 1	α 2	β
Pergolida	+	+++	++	+	+	++	+
Cabergolina	-	+++	++	+	+	+	?
Pramipexol	-	+++	+++	-	-	+	-
Ropinirol	-	+++	+++	-	-	-	-
Rotigotina	++	++	++++	++	?	+	?

Uso de Ag DOPA fue el **principal predictor** de TCI
(Ambermoon 2010)

Los **agonistas dopaminérgicos** producen con
mucho más frecuencia JP que la **L-dopa** o los
inhibidores selectivos de la **MAO-B**.
(djamshidian 2011)

¿Qué abordaje debemos
plantearnos?

- **Informar** a los pacientes que comienzan tratamiento con Ag Dopa de sus riesgos.
- Supervisar más de cerca aquellos que presentan **FR** mencionados .
- Tener en cuenta que el **riesgo es mayor** en los primeros meses de tratamiento **y con los aumentos de dosis.**
- Soporte Psicosocial
 - Intervenciones familiares: Limitar acceso al dinero, tarjetas de crédito e Internet.
 - TCC (focalizando al paciente hacia actividades no relacionadas con juego)

Algoritmo de manejo

Reducir dosis del agonista de manera inmediata

Si en dos semanas no mejora **suspender**

Introducir L- Dopa (o aumentar la dosis si estaba en tto combinado)

(Djamshidian et al 2011)

AMANTADINE
(resultados contradictorios)

L-Dopa e inh.MAO B
(1ª Y 2ª elección)



Zonisaminde
Topiramato

CONCLUSIONES

- TCI en EP como resultado de la **interacción** entre factores predisponentes y medicación dopaminérgica
- JP es **relevante pero poco frecuente** como complicación de la terapia con Ag DOPA
- **L-dopa** como monoterapia: **↓riesgo** de desarrollo de JP.
- Estudios de neuroimagen son menos complicados que en politoxicomanos debido a cambios cerebrales producto de años de uso de tóxicos)
- Más investigación para estudiar si hay **diferencias entre JP en pacientes con EP y pacientes con JP sin EP** (aunque propone modelo prometedor) y si hay **mecanismos similares entre JP y otros TCI en EP**)

*TCI en EP bajo tratamiento con ag. dopam es consistente con la neurobiología de la **adicción a drogas estimulantes** y los efectos de la **exposición crónica a los Ag dopa** en el sistema de **recompensa cerebral**.*

Parkinson's Disease: The Quintessential Neuropsychiatric Disorder

Daniel Weintraub, MD,^{1,2*} and David J. Burn, MD^{3,4}

¹*Department of Psychiatry, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania, USA*

²*Parkinson's Disease and Mental Illness Research, Education and Clinical Centers (PADRECC and MIRECC), Philadelphia Veterans Affairs Medical Center, Philadelphia, Pennsylvania, USA*

³*Institute for Ageing and Health, Newcastle University, Newcastle upon Tyne, United Kingdom*

⁴*Newcastle University Clinical Ageing Research Unit, Campus for Ageing and Vitality, Newcastle upon Tyne, United Kingdom*

Enfermedad de Parkinson...

..un trastorno neuropsiquiátrico

Bibliografía

1. Djamshidian S, Cardoso F, Grosset D, Bowden-Jones H, Lees A. Pathological Gambling in Parkinson's Disease—A Review of the Literature. *Mov Disorders* 2011; Vol. 26, No. 11.
2. Voon V, Fernagut P, Wickens J, Baunez C, Rodriguez M, Pavon N, Juncos J, Obeso J, Bezard E. Chronic dopaminergic stimulation in Parkinson's disease: from dyskinesias to impulse control disorders. *Lancet Neurol* 2009; 8: 1140–49.
3. Voon V, Arpan R, Hallett M. Impulse control disorders in Parkinson's disease: recent advances. *Current Opinion in Neurology* 2011, 24:324–330.
4. Ambermoon P, Carter A, Hall W, Dissanayaka N, O'Sullivan J. Impulse control disorders in patients with Parkinson's disease receiving dopamine replacement therapy: evidence and implications for the addictions field. *Addiction* 2010, 106, 283–293.
5. Cilia R, Siri C, Marotta G, et al. Functional abnormalities underlying pathological gambling in Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2008;65:1604–611.
6. Weintraub D. Dopamine and Impulse Control Disorders in Parkinson's Disease *Ann Neurol* 2008;64 (suppl):S93–S100
7. Weintraub D, Burn DJ. Parkinson's Disease: The Quintessential Neuropsychiatric Disorder. *Mov Disord* .2011. May;26(6):1022-31
8. Thomas A, Bonanni L, Gambi F, Di Iorio A, Onofri M. Pathological gambling in Parkinson disease is reduced by amantadine. *Ann Neurol*. 2010;68:400–404.
9. Weintraub D, Sohr M, Potenza MN, et al. Amantadine use associated with impulse control disorders in Parkinson disease in cross-sectional study. *Ann Neurol*. 2010;68:963–968.
10. Lee JY, Kim HJ, Jeon BS. Is pathological gambling in Parkinson's disease reduced by amantadine? *Ann Neurol*. 2011;69:213–214; author reply 214–215.