

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

Factores predictores del desarrollo de trastornos del control de impulsos en la enfermedad de Parkinson

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Marta Vales Montero

DIRECTOR

Francisco Javier Grandas Pérez

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

Factores predictores del desarrollo de trastornos del control de impulsos en la enfermedad de Parkinson

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA
PRESENTADA POR

Marta Vales Montero

DIRECTOR

Francisco Javier Grandas Pérez



UNIVERSIDAD
COMPLUTENSE
MADRID

TESIS DOCTORAL

- Título:** Factores predictores del desarrollo de trastornos del control de impulsos en la enfermedad de Parkinson
- Programa:** Investigación en Ciencias Médico-Quirúrgicas
- Presentada por:** Marta Vales Montero
- En el centro:** Facultad de Medicina
- Dirigida por:** Francisco Javier Grandas Pérez

A mis padres y a mi hermana

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar me gustaría agradecer al Dr. Francisco Grandas su inestimable labor como director de esta tesis y su guía y apoyo a lo largo de estos años.

A todos los investigadores que han participado con tanta ilusión en el desarrollo de este proyecto. A Francisco Ferre Navarrete, Javier Conejo Galindo, Pablo Andrés Camazón, Rubén Reyes Marrero y José Suárez Campayo, por su gran contribución a este trabajo y por aportarme nuevas perspectivas desde la Psiquiatría. A Bayta Díaz Rodríguez y a José Ramón López-Trabada, por su importante colaboración con el reclutamiento de pacientes con trastorno de juego. A Pedro Melgarejo, por su valiosa ayuda en las fases iniciales de esta tesis. A José María Bellón por su colaboración y asesoramiento en el análisis estadístico. La aportación de todos ellos ha sido indispensable para llevar a cabo este trabajo.

A mis compañeros y amigos del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, por los momentos compartidos y por todo lo que me han enseñado. De forma especial, a mis compañeros de la Unidad de Trastornos del Movimiento, Ana Contreras, Beatriz De la Casa, Javier Pérez, Elisa Luque, Miguel González y Esther González por su constante apoyo y su fe en este proyecto.

A todos los pacientes que han participado de forma altruista y desinteresada en este estudio. Su generosidad y valentía al compartir las dificultades a las que se enfrentan en el día a día han sido una gran motivación para llevar a cabo esta tesis.

A mi familia y amigos, por acompañarme a lo largo de este camino. De forma muy especial a Fátima, Paula Docampo, Alicia, María, Alberto, Paula Salgado, Adriana, Marta y Pol por sus valiosos consejos. Su confianza, cariño y soporte han tenido un valor incalculable.

A Miguel, por ser mi punto de apoyo. Su paciencia y su enorme entusiasmo han hecho este y otros muchos retos más fáciles.

Y, sobre todo, a mis padres y a mi hermana, por ser mi inspiración y ejemplo a seguir, por compartir todos mis pequeños logros y por acompañarme siempre, incondicionalmente.

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

AD	agonistas dopaminérgicos
AMS	atrofia multisistema
APAL	Asociación para la Prevención y Ayuda al Ludópata
ATV	área tegmental ventral
BIS	<i>Barratt Impulsiveness Scale</i>
BOLD	<i>blood-oxygen-level dependent contrast imaging</i>
CIE	Clasificación Internacional de Enfermedades
CSUR	Centros, Servicios y Unidades de Referencia
DAT	<i>dopamine transporter</i> o transportador de dopamina
DDC	dopa-descarboxilasa
DDS-PC	<i>Dopamine Dysregulation Syndrome – Patient and Caregiver inventory</i>
DSM	<i>Diagnostic and Statistical manual of Mental disorders</i>
ECP	estimulación cerebral profunda
EP	enfermedad de Parkinson
EAVD S&E	Escala de Actividades de la Vida Diaria de <i>Schwab and England</i>
FAB	<i>Frontal Assessment Battery</i>
GBA	gen de la beta-glucoocerebrosidasa
GPe	globo pálido externo
GPi	globo pálido interno
GWAS	<i>genome-wide association study</i>
HADS	<i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i>
HGUGM	Hospital General Universitario Gregorio Marañón
HTR2A	gen del receptor de 5-hidroxitriptamina
IACE	inhibidores de la acetilcolinesterasa
ICOMT	inhibidores de la catecol-o-metiltransferasa
ICSD-3	<i>International Classification of Sleep Disorders</i>
IMAO-B	inhibidores de la monoaminoxidasa B
IPIC	Instituto de Psicología e Investigación Controla
ISRS	inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina
LARS	<i>Lille Apathy Rating Scale</i>
LRRK2	<i>leucine-rich repeat kinase 2</i>
MDS	<i>Movement Disorders Society</i>

MDS-UPDRS	<i>Movement Disorders Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale</i>
MIDI	<i>Minnesota Impulsive Disorders Interview</i>
MINI	<i>Mini International Neuropsychiatric Interview</i>
MMSE	<i>Mini Mental State Examination</i>
MoCA	<i>Montreal Cognitive Assessment</i>
MPTP	1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina
QUIP	<i>Questionnaire for Impulsive compulsive disorders in Parkinson's disease</i>
QUIP-RS	<i>Questionnaire for Impulsive compulsive disorders in Parkinson's disease-Rating Scale</i>
NST	núcleo subtalámico
OPRK1	gen del receptor opioide kappa humano
pcSN	<i>pars compacta</i> de la sustancia negra
PDQ-39	<i>Parkinson's Disease Questionnaire-39</i>
PET	tomografía por emisión de positrones
PICS	<i>Parkinson's Impulse Control Scale</i>
PPMI	<i>Parkinson's Progression Markers Initiative</i>
prSN	<i>pars reticulata</i> de la sustancia negra
PSP	parálisis supranuclear progresiva
RSWA	<i>REM sleep without atonia</i>
SAAAs	<i>seed amplification assays</i>
SDD	síndrome de disregulación dopaminérgica
SNCA	<i>synucleine alpha</i>
SNM	síntomas no motores
SNPs	<i>single nucleotide polymorphism</i>
SOGS	<i>South Oaks Gambling Screen</i>
SPECT	<i>single-photon emission computed tomography</i>
STAI-Y	<i>State Trait Anxiety Inventory</i>
RBDSQ	<i>RBD Screening questionnaire</i>
RBD1Q	<i>RBD single question</i>
RM	resonancia magnética
TC	tomografía computarizada
TCI	trastorno del control de impulsos
TCSR	trastorno de conducta del sueño REM
UK-PDSBB	<i>United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank</i>

UPDRS	<i>Unified Parkinson's Disease Rating Scale</i>
UPSIT	<i>University of Pennsylvania Smell Identification Test</i>
WAIS	<i>Wechsler Adult Intelligence Scale</i>
YMRS	<i>Young Mania Rating Scale</i>
123I-MIBG	gammagrafía cardíaca con 123I-metayodobencilguanidina

ÍNDICES

ÍNDICE GENERAL

RESÚMENES

RESUMEN	1
ABSTRACT	7
1. INTRODUCCIÓN	13
1.1. LA ENFERMEDAD DE PARKINSON	17
1.1.1.Epidemiología de la enfermedad de Parkinson	17
1.1.2.Factores de riesgo de la enfermedad de Parkinson	18
1.1.3.Fisiopatología de la enfermedad de Parkinson	19
1.1.4.Manifestaciones clínicas de la enfermedad de Parkinson	21
1.1.5.Diagnóstico de la enfermedad de Parkinson	23
1.2. TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON	28
1.2.1.Tratamiento farmacológico de la enfermedad de Parkinson	29
1.2.2.Tratamiento de la enfermedad de Parkinson inicial	34
1.2.3.Tratamiento de la enfermedad de Parkinson avanzada	36
1.3. TRASTORNO DEL CONTROL DE IMPULSOS EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON	38
1.3.1.Definición del trastorno de control de impulsos y otros comportamientos relacionados	38
1.3.2.Adicciones comportamentales en la población general	42
1.3.3.Epidemiología del trastorno de control de impulsos en la enfermedad de Parkinson	45
1.3.4.Factores de riesgo para el desarrollo de trastorno de control de impulsos	46
1.3.5.Fisiopatología del trastorno del control de impulsos	54
1.3.6.Diagnóstico del trastorno del control de impulsos	64
1.3.7.Tratamiento del trastorno del control de impulsos	65
2. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	69
2.1. JUSTIFICACIÓN	71
2.2. HIPÓTESIS	72
2.3. OBJETIVOS	72

3. MATERIAL Y MÉTODOS	73
3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO	75
3.2. POBLACIÓN DEL ESTUDIO	75
3.2.1. Muestra del estudio	75
3.2.2. Selección de la muestra	75
3.3. PROCEDIMIENTOS	77
3.4. DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES DEL ESTUDIO	77
3.4.1. Variables demográficas	77
3.4.2. Variables clínicas	78
3.4.3. Pruebas de evaluación motora y no motora	80
3.4.4. Pruebas de evaluación cognitiva	81
3.4.5. Pruebas de evaluación del TCI, trastorno de juego e impulsividad	85
3.4.6. Pruebas de evaluación de depresión, ansiedad, manía y apatía	87
3.4.7. Pruebas de evaluación psiquiátrica global	88
3.4.8. Pruebas de evaluación de calidad de vida y discapacidad	88
3.4.9. Estudio genético	89
3.5. RECURSOS	90
3.5.1. Instalaciones y medios	90
3.5.2. Recursos documentales	90
3.6. ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES	90
3.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	91
4. RESULTADOS	93
4.1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA	95
4.1.1. Análisis descriptivo global de la muestra	95
4.1.2. Análisis descriptivo del grupo con enfermedad de Parkinson y TCI	96
4.2. ANÁLISIS COMPARATIVO	98
4.2.1. Características demográficas	98
4.2.2. Características clínicas	99
4.2.3. Valoración cognitiva	106
4.2.4. Valoración de los síntomas motores y no motores	107
4.2.5. Valoración del TCI, trastorno de juego e impulsividad	108
4.2.6. Valoración de la depresión, ansiedad, manía y apatía	114
4.2.7. Valoración del impacto en la calidad de vida y discapacidad	118
4.2.8. Estudio genético	120

4.3. MODELO PREDICTIVO	120
4.4. RESUMEN DE LOS RESULTADOS PRINCIPALES	122
5. DISCUSIÓN	125
5.1. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS GENERALES	127
5.1.1. Datos demográficos y características relacionadas con la enfermedad de Parkinson	127
5.1.2. Relación entre cognición y trastorno del control de impulsos	129
5.1.3. Comorbilidad psiquiátrica en el trastorno de control de impulsos	130
5.1.4. Características del trastorno del control de impulsos	134
5.1.5. Impacto en la calidad de vida	137
5.1.6. Genética y trastorno del control de impulsos	137
5.2. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS DE MAYOR RELEVANCIA	139
5.2.1. La coexistencia de apatía y trastorno del control de impulsos	139
5.2.2. El papel de la depresión en el desarrollo de trastorno del control de impulsos	141
5.2.3. La relación entre el trastorno de conducta del sueño REM y el trastorno del control de impulsos	142
5.3. LIMITACIONES Y FORTALEZAS	146
6. CONCLUSIONES	147
7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	151
8. ANEXOS	171
8.1. ANEXO 1. HOJA DE INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO INFORMADO	173
8.2. ANEXO 2. HOJA DE INVITACIÓN A PARTICIPAR EN EL ESTUDIO	177
8.3. ANEXO 3. DOCUMENTO DE APROBACIÓN POR EL COMITÉ DE ÉTICA	179
8.4. ANEXO 4. DIFUSIÓN DE LOS RESULTADOS	181

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Criterios diagnósticos del Banco de Cerebros de la Sociedad de Enfermedad de Parkinson del Reino Unido (UK-PDSBB)	25
Tabla 2. Criterios diagnósticos del trastorno de juego del DSM – 5	44
Tabla 3. Características basales de la muestra en estudio	96
Tabla 4. Comparación de las escalas de valoración cognitiva entre los grupos EP con TCI, EP sin TCI y TCI sin EP	107
Tabla 5. Comparación de los resultados obtenidos en el estudio genético entre los grupos EP con TCI y EP sin TCI	120
Tabla 6. Resumen de los principales resultados: comparación de las características clínicas, demográficas, escalas de valoración cognitiva, evaluación neuropsiquiátrica y calidad de vida entre los grupos EP con TCI, EP sin TCI y TCI sin EP	122

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Un ensayo de la parálisis agitante. Parkinson J, 1817.....	15
Figura 2. Modelo clásico de los circuitos de los ganglios basales en condiciones normales y en la EP	21
Figura 3. Manifestaciones clínicas y curso temporal de la EP.....	23
Figura 4. TCI en la EP y otras conductas compulsivas relacionadas	39
Figura 5. Ejemplo de <i>hobbismo</i> en paciente con EP incluida en este estudio, que durante la pandemia por SARS-COV2 inicia la confección de mascarillas de forma compulsiva	41
Figura 6. Comorbilidades psiquiátricas en el trastorno de juego en la población general. Datos obtenidos del <i>National Comorbidity Survey Replication</i>	45
Figura 7. Factores de riesgo para el desarrollo de TCI y otros comportamientos relacionados en la EP	46
Figura 8. Diagnóstico diferencial de apatía y depresión	49
Figura 9. Representación del eje teórico de la motivación	49
Figura 10. Áreas cerebrales implicadas en el desarrollo de TCI	54
Figura 11. Esquema de los principales circuitos de los ganglios basales	56
Figura 12. Vías corticoestriatales implicadas en la formación de hábitos y compulsiones	57
Figura 13. Cambios representativos en la unión de [11C]-raclopride a los receptores D2 postsinápticos en pacientes con EP	59

Figura 14. Relación entre la capacidad de síntesis de dopamina y la severidad del TCI .	61
Figura 15. Patrón de adelgazamiento cortical y volumen subcortical en pacientes con EP y TCI	62
Figura 16. Organigrama global de la muestra	95
Figura 17. Número de TCI y subtipo de TCI en el grupo EP con TCI.....	97
Figura 18. Distribución de TCI y otros comportamientos relacionados en función del sexo en el grupo EP con TCI	97
Figura 19. Comparación de estado civil en los grupos EP sin TCI, EP con TCI y TCI sin EP	98
Figura 20. Comparación de antecedentes personales en los grupos EP sin TCI, EP con TCI y TCI sin EP	100
Figura 21. Comparación de antecedentes familiares en los grupos EP sin TCI, EP con TCI y TCI sin EP	101
Figura 22. Comparación de síntomas prodrómicos en los grupos EP sin TCI, EP con TCI y TCI sin EP	102
Figura 23. Comparación de la presencia de complicaciones motoras (fluctuaciones motores y discinesias) y del tempo medio hasta el desarrollo de las mismas tras el diagnóstico de EP en los grupos EP con TCI y EP sin TCI	103
Figura 24. Comparación del tratamiento con agonistas dopaminérgicos en los grupos EP con TCI y EP sin TCI	104
Figura 25. Comparación del número y tipo de TCI en los grupos EP con TCI y TCI sin EP.	105
Figura 26. Comparación de las medidas realizadas para el tratamiento del TCI en los grupos EP con TCI y TCI sin EP	106

Figura 27. Comparación de la puntuación en la escala QUIP – RS en los grupos EP con TCI y EP sin TCI	109
Figura 28. Comparación de la puntuación en la escala QUIP – RS en los grupos EP con TCI y TCI sin EP	109
Figura 29. Comparación de la puntuación en la escala de impulsividad de Barrat en los grupos EP con TCI y EP sin TCI	110
Figura 30. Comparación de la puntuación en la escala de impulsividad de Barrat en los grupos EP con TCI y TCI sin EP	111
Figura 31. Comparación de la puntuación en la escala SOGS en los grupos EP con TCI, EP sin TCI y TCI sin EP	111
Figura 32. Comparación de la puntuación en la escala MULTICAGE CAD 4 en los grupos EP con TCI, EP sin TCI y TCI sin EP	113
Figura 33. Comparación de la puntuación en la escala de apatía de Lille en los grupos EP con TCI, EP sin TCI y TCI sin EP	115
Figura 34. Comparación de la puntuación en la escala MINI en los grupos EP con TCI, EP sin TCI y TCI sin EP	117
Figura 35. Comparación de la puntuación en la EAVD S&E en los grupos EP con TCI , EP sin TCI y TCI sin EP	118
Figura 36. Comparación de la puntuación en la escala PDQ- 39 en los grupos EP con TCI, EP sin TCI y TCI sin EP	119
Figura 37. Nomograma para el cálculo de la probabilidad de presentar TCI en paciente con EP	121

RESÚMENES

RESUMEN

Título: Factores predictores del desarrollo de trastornos del control de impulsos en la enfermedad de Parkinson

Introducción

La enfermedad de Parkinson (EP) es una enfermedad neurodegenerativa producida fundamentalmente por la degeneración progresiva del sistema dopaminérgico estriatal. Los tratamientos de sustitución dopaminérgica son empleados con el fin de reemplazar este déficit. Sin embargo, estas terapias y en especial los agonistas dopaminérgicos (AD) se han relacionado con la aparición de complicaciones neuropsiquiátricas entre las que destacan el trastorno del control de impulsos (TCI) y otros comportamientos compulsivos relacionados.

El TCI es una alteración psiquiátrica caracterizada por un incremento de la impulsividad y la incapacidad para resistir una tentación, urgencia o impulso a pesar de que pueda plantear consecuencias negativas para el propio individuo o su entorno. Entre otros factores, una edad precoz de inicio de la EP, una personalidad previa con rasgos impulsivos o los antecedentes de adicciones a sustancias, parecen aumentar el riesgo de desarrollarlo. Las manifestaciones más frecuentes varían dentro del espectro del trastorno de juego, la ingesta compulsiva, la compra compulsiva y la hipersexualidad. Habitualmente también se incluyen en esta clasificación otros comportamientos compulsivos relacionados como el *punding*, el *hobbismo* y el síndrome de disregulación dopaminérgica (SDD).

Los TCI, en tanto que son conductas disruptivas, repetitivas y que tienen una fenomenología, una evolución y unas consecuencias adversas similares a las adicciones a sustancias, son denominadas desde la Psiquiatría como adicciones comportamentales (AC). De todas las AC, la más frecuente y la única que tiene un reconocimiento nosológico como trastorno adictivo en las clasificaciones psiquiátricas es el ahora llamado trastorno de juego, y previamente denominado ludopatía o juego patológico.

La compleja fisiopatología del TCI implica la disfunción de estructuras del sistema mesocorticolímbico y la participación de sistemas de neurotransmisión relacionados con el circuito de recompensa cerebral. Estas estructuras también están implicadas en el desarrollo de AC en la población general, como en el trastorno de juego.

A pesar de los avances en el conocimiento del TCI vividos en los últimos años, en la actualidad el TCI continúa siendo una complicación de importante prevalencia en la EP y en la práctica clínica todavía existen una gran cantidad de incógnitas a la hora de identificar aquellos

pacientes con un mayor riesgo de desarrollar estos trastornos. Teniendo en cuenta la relación entre el desarrollo de TCI y el tratamiento con AD, consideramos que un estudio diseñado para identificar marcadores clínicos y neuropsicológicos asociados a una mayor vulnerabilidad para el desarrollo de TCI podría ser de utilidad para individualizar las estrategias terapéuticas en pacientes con EP. Además, la comparación directa de pacientes con EP, con o sin TCI, con pacientes con trastorno de juego sin EP, supone una comparación novedosa que podría aportar un conocimiento más profundo con respecto a las características distintivas entre estos pacientes.

Objetivos

- Objetivo principal: identificar las diferencias existentes en el perfil clínico, neuropsicológico y conductual de pacientes con EP que desarrollaron TCI tras la exposición a fármacos AD, pacientes con EP que no desarrollaron TCI tras la exposición a fármacos AD y pacientes con trastorno de juego sin EP.
- Objetivos secundarios:
 - Establecer la frecuencia de alteraciones del espectro apatía-impulsividad y depresión-manía en la muestra del estudio.
 - Identificar las características clínicas y demográficas relacionadas con la presencia de TCI en pacientes con EP en la muestra del estudio.
 - Evaluar el impacto sobre la calidad de vida relacionada con los TCI en la muestra del estudio.
 - Determinar la relación entre la administración de tratamiento con terapia sustitutiva dopaminérgica y la presencia de TCI en la EP.
 - Evaluar la influencia del perfil genético en la presencia de TCI en los pacientes con EP incluidos en el estudio.

Material y métodos

Estudio observacional de corte transversal y unicéntrico. Se estimó un tamaño muestral de 90 pacientes divididos en los siguientes grupos: 30 pacientes con diagnóstico de EP y con TCI (grupo EP con TCI), 30 pacientes con diagnóstico de EP sin TCI (grupo EP sin TCI) y 30 pacientes con diagnóstico de trastorno de juego sin EP (grupo TCI sin EP). Todos los pacientes con EP incluidos habían sido tratados previamente con AD.

Todos los pacientes fueron valorados por Neurología y por Psiquiatría. Se recogieron los datos demográficos y clínicos del paciente, incluyendo una valoración clínica del TCI y de la presencia de trastorno de conducta del sueño REM (TCSR). Se llevó a cabo una valoración neurológica general y focalizada en la valoración de síntomas relacionados con la EP. Se realizaron test neuropsicológicos para la evaluación del estado cognitivo [*Mini Mental State Examination (MMSE)*, *Montreal Cognitive Assessment (MoCA)*, *Frontal Assessment Battery (FAB)*, *Digit span* directo e indirecto, test de fluidez verbal, test de *Stroop*], impulsividad (escala de impulsividad de *Barrat*), TCI [*Questionnaire for impulsive compulsive disorders in Parkinson's Disease-Rating Scale (QUIP-RS)*], apatía [(Escala de apatía de *Lille (LARS)*], depresión, ansiedad [Escala hospitalaria de ansiedad y depresión (*HADS*)], y manía (Escala de manía de *Young*), así como escalas de valoración de la situación motora y no motora [*Unified Parkinson's disease Rating Scale (UPDRS)*, Escala *Hoehn & Yahr*, Escala de síntomas no motores en EP], grado de discapacidad e impacto sobre calidad de vida [Escala de actividades de la vida diaria de *Schwab and England*, *Parkinson's Disease Questionnaire-39 (PDQ-39)*]. Se realizó una entrevista psiquiátrica estructurada [*Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI)*]. Se valoró la presencia de adicciones comportamentales y trastorno de juego mediante escalas específicas (Cuestionario de juego patológico de *South Oaks*, *MULTICAGE-CAD-4*).

En aquellos pacientes con EP que disponían de estudio genético, se recogieron los resultados de un extenso panel genético que permite la detección de varias variables genéticas relacionadas con el desarrollo de EP.

Se realizó un estudio descriptivo y analítico de los datos obtenidos. La asociación entre variables cualitativas se estudió mediante la prueba chi-cuadrado de Pearson o exacta de Fisher. En la comparación de variables numéricas, se utilizó la prueba *t de Student* o la prueba de *Mann-Whitney o Kruskal-Wallis* eligiendo la más adecuadas en cada caso en función de la normalidad de los datos y del número total de pacientes de cada grupo. Se analizaron los distintos grupos para evaluar la comparabilidad entre ellos por si hubiese diferencias en alguna de las variables del estudio. Siendo así, el efecto de dichas variables fue evaluado mediante regresión logística uni/multivariante calculando los *odds ratio* con sus respectivos intervalos de confianza al 95%. En base a los resultados obtenidos en el análisis multivariante, se desarrolló un nomograma para estimar la probabilidad de TCI en paciente con EP tratados con AD. Se consideraron estadísticamente significativos los resultados con $p < 0,05$.

Resultados

Se incluyeron un total de 90 pacientes divididos en los 3 grupos previamente establecidos. La edad media global de la muestra fue 59,5 años. Se incluyeron 25 mujeres (27,8%) y 65 varones (72,2%).

En el grupo EP con TCI, la edad media de inicio de EP fue $52,8 \pm 8,3$ años. 13 pacientes presentaban un único TCI mientras que 17 pacientes presentaban dos o más TCI de forma simultánea. La hipersexualidad y el *hobbismo* fueron los TCI predominantes, ambos presentes en 12 pacientes, seguidos del trastorno de juego (11 pacientes), la ingesta compulsiva de alimentos (6 pacientes), las compras compulsivas (4 pacientes) y el *punding* (4 pacientes). Ningún paciente presentaba SDD. Con respecto a la distribución de TCI en función del sexo, en los varones los TCI más prevalentes fueron la hipersexualidad y el trastorno de juego, mientras que en las mujeres predominaron el *hobbismo*, las compras compulsivas y la ingesta compulsiva de alimentos.

En el análisis comparativo entre grupos destacan los siguientes resultados:

La edad media de inicio de la EP de los pacientes con EP con TCI fue significativamente menor que la de los pacientes con EP sin TCI (52,8 vs. 58,1; $p=0,01$). Una edad de inicio de la enfermedad mayor se asoció con una menor probabilidad de presentar TCI [OR 0,92 (IC 95% 0,86– 0,98); $p = 0,01$].

El antecedente personal de depresión fue significativamente mayor en el grupo de pacientes con EP y TCI que en el grupo EP sin TCI (36,7% vs. 10%; $p = 0,03$). El antecedente de depresión se asoció con una mayor probabilidad de presentar TCI en los pacientes con EP [OR 5,2 (IC 95% 1,3 – 21,5); $p = 0,02$]. Tras ajustar el antecedente de depresión en función de la edad y la dosis de AD mediante un análisis multivariante, la asociación continuaba siendo significativa con una OR 2,06 (IC 95% 1,07 – 19; $p = 0,02$). No se encontraron diferencias significativas al comparar el antecedente de depresión entre los grupos EP con TCI y TCI sin EP.

Los antecedentes familiares de trastorno de juego y ansiedad fueron significativamente más prevalentes en el grupo TCI sin EP en comparación con el grupo EP sin TCI (26,7% vs. 3,3%; $p = 0,02$ y 43,3% vs. 16,7%; $p = 0,04$).

La prevalencia de apatía valorada mediante la escala LARS fue significativamente mayor en el grupo EP con TCI que en el grupo EP sin TCI (23,3% vs. 10%; $p = 0,04$). No se observaron diferencias significativas al comparar los resultados obtenidos en el grupo EP con TCI con respecto al grupo TCI sin EP.

La presencia de TCSR previo al diagnóstico de la enfermedad fue significativamente mayor en los pacientes con EP y TCI que en los pacientes con EP sin TCI (56,3% VS. 23,3%; $p = 0,03$). El antecedente de TCSR se asoció con una mayor probabilidad de presentar TCI de forma significativa [OR 3,8 (IC 95% 1,2 – 11,5); $p = 0,02$]. El antecedente de TCSR fue también significativamente mayor en el grupo EP con TCI que en el grupo TCI sin EP (56,3% vs. 13,4%; $p = 0,002$).

La presencia de impulsividad valorada mediante la escala de impulsividad de Barrat fue mayor en el grupo TCI sin EP que en el grupo EP con TCI (puntuación total 72,7 vs. 64,3; $p = 0,01$), y a su vez en el grupo EP con TCI que en el grupo EP sin TCI (64,3 vs. 57,2; $p = 0,012$).

En el análisis de los resultados de la escala PDQ-39 en los grupos EP con TCI y EP sin TCI, se observaron puntuaciones medias significativamente peores en las subcategorías apoyo social y cognición en el grupo EP con TCI en comparación con el grupo EP sin TCI (17,3 vs. 8,3; $p = 0,02$ y 40,2 vs. 17,4; $p < 0,001$ respectivamente).

No se observaron diferencias significativas en la distribución por sexo ni en el nivel educativo entre los tres grupos. Tampoco se observaron diferencias en la dosis o subtipo de AD recibido, en la severidad de los síntomas motores ni el resultado de los test de valoración cognitiva de cribado realizados.

En cuanto al análisis genético, disponían de estudio genético 22 pacientes del grupo EP con TCI y 21 pacientes del grupo EP sin TCI. Destaca la presencia de mutaciones en el gen PRKN en 3 pacientes del grupo EP con TCI, mutaciones en el gen LRRK2 en 2 pacientes del grupo EP con TCI y mutación del GBA en heterocigosis en 2 de los pacientes con EP sin TCI.

Por último, se propone un nomograma en base a los resultados de un análisis multivariante para estimar la probabilidad de TCI en pacientes con EP tratados con AD.

Conclusiones:

1. Los resultados de este estudio han permitido detectar diferencias en el perfil clínico, neuropsicológico y conductual entre los pacientes con EP que desarrollan TCI y los pacientes con EP que no desarrollan TCI tras la exposición a AD, lo que confirma la hipótesis principal de este estudio. Además, se han podido observar similitudes en el perfil neuropsicológico entre los pacientes con EP y TCI y los pacientes con trastorno de juego sin EP.
2. La depresión y los rasgos impulsivos de la personalidad se relacionaron con la presencia de TCI en los pacientes con EP y en los pacientes con trastorno de juego sin EP, por lo que podrían constituir factores de riesgo para el desarrollo de TCI.

3. La coexistencia de apatía y TCI fue frecuente tanto en los pacientes con EP como en los pacientes con trastorno de juego sin EP. Este hallazgo cuestiona el concepto de un eje motivacional con extremos opuestos e independientes y sugiere que ambos trastornos psiquiátricos pueden solaparse en el mismo individuo.
4. La edad de inicio precoz de la EP y el antecedente de TCSR se relacionaron con la presencia de TCI en los pacientes con EP. Este último hallazgo sugiere que los pacientes con EP y TCSR podrían presentar una mayor vulnerabilidad al desarrollo de TCI.
5. La presencia de TCI se asoció con peores puntuaciones en las escalas de calidad de vida y con una mayor carga global de síntomas no motores en los pacientes con EP.
6. La dosis, subtipo y forma de administración de AD fue similar en los dos grupos de pacientes con EP. Por tanto, resulta poco probable que las diferencias observadas entre ambos grupos puedan deberse a una diferente exposición a AD en este estudio.
7. El antecedente familiar de trastorno de juego se relacionó con la presencia de TCI en los pacientes sin EP, reflejando la heredabilidad de este tipo de trastornos psiquiátricos.
8. La proporción de pacientes con mutaciones en los genes PRKN y LRRK2 fue mayor en los pacientes con EP y TCI que en los pacientes con EP sin TCI, mientras que las mutaciones en heterocigosis en el gen GBA fueron más frecuentes en los pacientes con EP sin TCI que en los pacientes con EP y TCI. Teniendo en cuenta el número limitado de pacientes incluidos en el subanálisis genético, estos resultados deben ser interpretados con cautela y se requieren estudios con mayor tamaño muestral para poder afirmar esta asociación.

ABSTRACT

Title: Predictive factors for the development of impulse control disorders in Parkinson's disease

Introduction

Parkinson's disease (PD) is a neurodegenerative disease primarily caused by progressive degeneration of the striatal dopaminergic system. Dopaminergic replacement treatments are used in order to replace this *deficit*. However, these therapies – especially dopamine agonists (DA)– have been related to the appearance of neuropsychiatric complications, including impulse control disorder (ICD) and other related compulsive behaviors.

ICD is a psychiatric disorder characterized by increased impulsivity and inability to resist a temptation, urge or impulse, even though it may pose negative consequences for the individuals themselves or their environment. Among other factors, an early age at PD onset, a previous personality with impulsive traits or a history of substance addictions seem to increase the risk of developing ICD. The most frequent clinical manifestations are gambling disorder, compulsive buying, binge-eating disorder and hypersexuality. Other related compulsive behaviors include punding, hobbyism and dopamine dysregulation syndrome (DDS).

These ICDs are usually called “behavioral addictions” (BA) in Psychiatry since they are repetitive and disruptive behaviors with a phenomenology, evolution, neurobiological substrate and adverse consequences similar to drug addiction or substances dependence disorders. The most common BA and the only one that has been recognized as an addictive disorder by international psychiatric classifications is gambling disorder.

The complex pathophysiology of ICD involves the dysfunction of the mesocorticolimbic system and neurotransmission pathways related to the brain reward circuit. These structures are also implicated in the development of BA in the general population, such as in gambling disorder.

Despite the advances in knowledge about ICD in recent years, this condition continue to be a highly prevalent complication in PD patients. Currently, there are still a large number of unresolved issues in clinical practice when it comes to identifying those patients with a higher risk of developing ICD. Taking into account the relationship between ICD and treatment with DA, we consider that a study specifically designed to identify clinical and neuropsychological markers associated with a greater vulnerability for the development of ICD could be useful to

individualize therapeutic strategies in patients with PD. Furthermore, the direct comparison of PD patients, with or without ICD, with gambling disorder patients without PD, represents a novel approach to provide a deeper insight in the possible differences between these patients.

Objectives

- Main objective: to identify differences in clinical, neuropsychological and behavioral profile between PD patients who developed ICD after exposure to DA drugs, PD patients who did not develop ICD after exposure to DA drugs and patients with gambling disorder without PD.
- Secondary objectives:
 - To establish the frequency of alterations in the apathy-impulsivity and depression-mania spectrum in the study sample.
 - To identify clinical and demographic characteristics related to the presence of ICD in PD patients in the study sample.
 - To evaluate the impact on quality of life related to ICD in the study sample.
 - To determine the relationship between the administration of treatment with dopaminergic replacement therapy and the presence of ICD in PD.
 - To evaluate the influence of the genetic profile on the presence of ICD in PD patients included in the study.

Material and methods

We conducted an observational, cross-sectional, single-center study. A sample size of 90 patients was estimated, divided into the following groups: 30 patients with PD and ICD (PD+ICD group), 30 patients with PD without ICD (PD-nonICD group) and 30 patients with gambling disorder without PD (ICD-nonPD group). All included PD patients were previously exposed to DA.

All patients were evaluated by experienced Neurologists and Psychiatrists. Patient's demographic and clinical data were collected, which included a clinical assessment of ICD and REM sleep *behavior* disorder (RBD). A general neurological assessment and focused on the valuation of symptoms related to PD was carried out. Neuropsychological tests were performed to evaluate cognitive status [Mini Mental State Examination (MMSE), Montreal Cognitive Assessment (MoCA), Frontal Assessment Battery (FAB), Direct and Indirect Digit span, Verbal Fluency Test, Stroop Test], impulsivity (Barrat Impulsivity Scale), ICD [Questionnaire for

Impulsive-compulsive Disorders in Parkinson's Disease - Rating Scale (QUIP-RS)], apathy [Lille Apathy Scale (LARS)], depression, anxiety [Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) and mania (Young Mania Scale), as well as motor and non-motor status rating scales [Unified Parkinson's disease Rating Scale (UPDRS), Hoehn & Yahr Scale, Non-Motor Symptoms in PD Scale], degree of disability and impact on quality of life [Schwab and England Activities of Daily Living Scale, Parkinson's Disease Questionnaire-39 (PDQ-39)]. A structured psychiatric interview [Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI)] was conducted. The presence of behavioral addictions and gambling disorder was assessed using specific scales (South Oaks Pathological Gambling Questionnaire, MULTICAGE-CAD-4).

In those PD patients who participated in the genetic sub-study, the results of an extensive genetic panel that allows the detection of several genetic variables related to the development of PD were collected.

We carried out a descriptive and comparative analysis of the collected variables. We used the chi-squared test or Fisher's exact test for categorical variables and the Student's t test or the Mann-Whitney or Kruskal-Wallis test for quantitative variables. The different groups were analyzed to evaluate the comparability between them in case there were differences in any of the study variables. Thus, the effect of these variables was evaluated using uni/multivariate logistic regression, calculating the odds ratios with their respective 95% confidence intervals. Based on the results obtained in the multivariate analysis, a nomogram was developed to estimate the probability of ICD in patients with PD treated with DA. Results with $p < 0.05$ were considered statistically significant.

Results

A total of 90 patients were included, divided into the 3 previously established groups. Of these, 25 were women (27.8%) and 65 were men (72.2%). The overall mean age of the sample was 59.5 years.

In the PD+ICD group, the mean age of PD onset was 52.8 ± 8.3 years. 13 patients had suffered a single ICD while 17 patients had suffered two or more ICD simultaneously. Hypersexuality and hobbyism were the predominant ICD, both present in 12 patients, followed by gambling disorder, binge-eating disorder, compulsive buying and punning. No patient had DDS. Regarding the distribution of ICD based on sex, in men the most prevalent ICD were hypersexuality and gambling disorder, while in women hobbyism, compulsive shopping and binge-eating disorder predominated.

In the comparative analysis between groups, the following results stand out:

The mean age of PD onset of PD+ICD patients was significantly lower than that of PD-nonICD patients (52.8 vs. 58.1; $p = 0.01$). An older age at disease onset was associated with a lower probability of developing ICD [OR 0.92 (95% CI 0.86–0.98); $p = 0.01$].

Past medical history of depression was significantly higher in the PD+ICD group than in the PD-nonICD group (36.7% vs. 10%; $p = 0.03$). Past medical history of depression was associated with a greater probability of developing ICD in patients with PD [OR 5.2 (95% CI 1.3 – 21.5); $p = 0.02$]. This association remained significant after controlling for age and DA dose in a multivariate analysis with an OR 2.06 (95% CI 1.07 – 19; $p = 0.02$). No significant differences were found when comparing past history of depression between PD+ICD and ICD-nonPD groups.

Family history of gambling disorder and anxiety were significantly more prevalent in the ICD-nonPD group compared to the PD-nonICD group (26.7% vs. 3.3%; $p = 0.02$ and 43.3% vs. 16.7%; $p = 0.04$).

The prevalence of apathy assessed with LARS was significantly higher in the PD+ICD group than in the PD-nonICD group (23.3% vs. 10%; $p = 0.04$). No significant differences were observed when comparing the results obtained in the PD+ICD group with the ICD-nonPD group.

The presence of *RBD* prior to the diagnosis of PD was significantly higher in PD+ICD patients than in PD-nonICD patients (56.3% vs. 23.3%; $p = 0.03$). A previous history of *RBD* was significantly associated with a higher probability of presenting ICD [OR 3.8 (95% CI 1.2 – 11.5); $p = 0.02$]. Previous *RBD* was also significantly higher in the PD+ICD group than in the ICD-nonPD group (56.3% vs. 13.4%; $p = 0.002$).

The presence of impulsivity assessed with the Barrat impulsivity scale was higher in the ICD-nonPD group than in the PD+ICD group (total score 72.7 vs. 64.3; $p = 0.01$), and also in the PD+ICD group than in the PD-nonICD group (64.3 vs. 57.2; $p = 0.012$).

In the analysis of the PDQ-39 scale in the PD+ICD and PD-nonICD groups, significantly worse mean scores were observed in the subcategories social support and cognition in the PD+ICD group compared to the PD-nonICD group (17.3 vs. 8.3; $p = 0.02$ and 40.2 vs. 17.4; $p < 0.001$ respectively).

No significant differences were observed in sex distribution or educational level between the three groups. Nor were any differences observed in the dose or subtype of DA

received, in the severity of the motor symptoms or the results of the cognitive screening assessment tests performed.

Regarding the genetic analysis, 22 patients in the PD+ICD group and 21 patients in the PD-nonICD group had a genetic study. Of note is the presence of mutations in the PRKN gene in 3 patients in the PD+ICD group, mutations in the LRRK2 gene in 2 patients in the PD+ICD group, and heterozygous GBA mutation in 2 of the patients of the PD-nonICD group.

Finally, a nomogram is proposed based on the results of a multivariate analysis to estimate the probability of ICD in PD patients treated with DA.

Conclusions

1. The results of this study suggest that there are differences between the clinical, neuropsychological and behavioral profile of PD patients who develop ICD and PD patients who do not develop ICD after exposure to DA drugs. In the same way, similarities in the neuropsychological profile have been observed between PD patients with ICD and patients with gambling disorder without PD.
2. Depression and impulsive personality traits were related to the presence of ICD in PD patients and in patients with gambling disorder without PD, so they could constitute risk factors for the development of ICD.
3. The coexistence of apathy and ICD was common in both PD patients and patients with gambling disorder without PD. This finding questions the concept of a motivational axis with opposite and independent extremes and suggests that both psychiatric disorders can overlap in the same individual.
4. A younger age at PD onset and the past history of RBD were related to the presence of ICD in PD patients. This last finding suggests that PD patients with RBD could have a greater vulnerability to the development of ICD.
5. The presence of ICD was associated with worse scores on quality of life scales and with a greater global burden of non-motor symptoms in PD patients.

6. The dose, subtype and route of administration of DA were similar in the two groups of PD patients. Therefore, it seems unlikely that the differences observed between both groups could be due to different exposure to DA in this study.

7. A family history of gambling disorder was related to the presence of ICD in patients without PD, reflecting the heritability of this type of disorders.

8. The proportion of patients with mutations in the PRKN and LRRK2 genes was higher in PD patients with ICD than in PD patients without ICD, while heterozygous mutations in the GBA gene were more frequent in PD patients without ICD than in PD patients with ICD. Taking into account the limited number of patients included in the genetic subanalysis, these results must be interpreted with caution and studies with a larger sample size are required to be able to affirm this association.

1. INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Parkinson (EP) constituye la segunda enfermedad neurodegenerativa en frecuencia después de la enfermedad de Alzheimer y clásicamente ha sido considerada como un trastorno fundamentalmente motor derivado de la degeneración de las neuronas dopaminérgicas de la *pars compacta* de la sustancia negra (pcSN)¹. La primera descripción clínica fue publicada por James Parkinson en 1817 en *Un ensayo de la parálisis agitante* (ver Figura 1). A mediados del siglo XIX Charcot publicó sus descripciones en las que se detalla una enfermedad caracterizada por síntomas como el temblor de reposo, la bradicinesia, la rigidez y los trastornos de la marcha y la postura. Desde entonces se han producido numerosos progresos que han revolucionado el concepto de esta enfermedad^{2,3}.

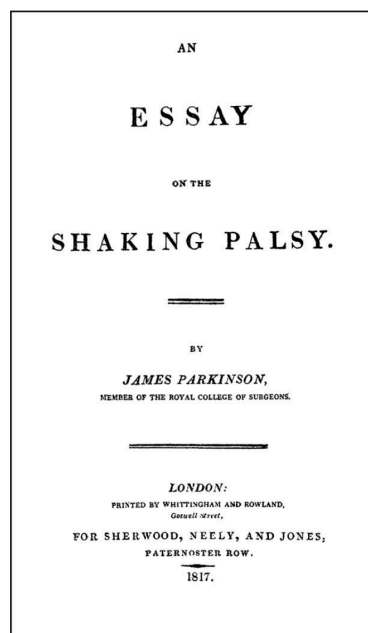


Figura 1. *Un ensayo de la parálisis agitante*. Parkinson J., 1817.

De este modo en la actualidad conocemos que además de los síntomas motores cardinales, la EP asocia diversos síntomas no motores que tienen una importante repercusión en la calidad de vida de los pacientes. Alguno de estos síntomas incluso puede preceder en años o décadas al diagnóstico de la enfermedad. En cuanto a la etiología de la EP, probablemente multifactorial y todavía en gran parte desconocida, actualmente sabemos que están implicados distintos factores genéticos y ambientales entre los que existe una compleja interacción. Del mismo modo, hoy conocemos que en la fisiopatología de la EP participan distintas vías de neurotransmisores además de la dopamina y que están implicadas diferentes áreas anatómicas del sistema nervioso además de la sustancia negra y los ganglios basales¹.

El tratamiento de la EP también ha vivido un importante desarrollo. Los anticolinérgicos fueron los primeros fármacos empleados en esta enfermedad y más tarde el tratamiento se dirigió a reemplazar el déficit dopaminérgico en el sistema nervioso central, siendo la levodopa la piedra angular del tratamiento de la EP. Además de las terapias de sustitución dopaminérgica, en la actualidad disponemos de otras alternativas como tratamientos farmacológicos dirigidos a distintas dianas terapéuticas en las que participan otras vías de neurotransmisión, sistemas de liberación modificada o de liberación continua de medicación o tratamientos quirúrgicos entre los que destaca la implantación de estimulación cerebral profunda (ECP). Asimismo, en los últimos años se están llevando a cabo ensayos clínicos dirigidos a estudiar terapias que puedan modificar o ralentizar el curso de la enfermedad.

La experiencia en el tratamiento de la enfermedad ha permitido describir una serie de efectos adversos relacionados con las terapias de sustitución dopaminérgica que engloban síntomas motores, como las fluctuaciones motoras o las discinesias, y síntomas no motores. Estos últimos han adquirido un interés creciente en los últimos años dado el importante impacto negativo que generan en la vida personal, laboral y social de los individuos que los desarrollan. Entre los síntomas no motores se incluye el trastorno del control de impulsos (TCI) y otros comportamientos compulsivos relacionados, en los cuales se centrará este trabajo.

Todos estos datos exponen que la EP es una compleja enfermedad neurodegenerativa de importante prevalencia, de causa probablemente multifactorial, en la cual están implicadas diversas vías neuronales, sistemas de neurotransmisión y estructuras anatómicas, con numerosas manifestaciones clínicas tanto motoras como no motoras y un amplio arsenal terapéutico que, a pesar de su efectividad, no está carente de complicaciones. Un mayor conocimiento de la enfermedad y la caracterización de los pacientes que desarrollan complicaciones derivadas del tratamiento podría permitir individualizar las estrategias terapéuticas en pacientes con EP. Esta introducción pretende realizar un resumen de lo que conocemos de la enfermedad hoy en día, con especial énfasis en los efectos adversos de los tratamientos, entre los que se encuentra el TCI.

1.1. LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

1.1.1. EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

La EP es la segunda enfermedad neurodegenerativa en frecuencia después de la enfermedad de Alzheimer con una incidencia estimada de 10-18 casos por 100.000 personas-año. En la actualidad, se estima que la EP afecta a 4,5 millones de personas en todo el mundo y se calcula una prevalencia aproximada del 0,3% en la población general, si bien es difícil establecer una cifra exacta teniendo en cuenta la ausencia de biomarcadores y las diferencias metodológicas entre los estudios epidemiológicos disponibles^{4,5}.

La edad constituye uno de los factores de riesgo más importantes para desarrollar EP. La edad media de inicio de la enfermedad oscila entre los 50 y los 70 años, y los casos diagnosticados en pacientes menores de 45 años son menos frecuentes y se consideran casos de inicio precoz. La prevalencia de la enfermedad aumenta casi exponencialmente con la edad, siendo del 2% en mayores de 60 años y superior al 4% en mayores de 80 años^{1,5}. Contradictoriamente en múltiples estudios se observa un descenso en la prevalencia e incidencia de la enfermedad en grupos de edad más extremos, si bien esta observación podría deberse a una mayor dificultad diagnóstica en este grupo de edad debido a las comorbilidades y factores derivados del envejecimiento. Teniendo en cuenta el envejecimiento de la población derivado de un aumento en la esperanza de vida, los avances diagnósticos y el mejor acceso de la población a la sanidad, se estima que la prevalencia de la EP se duplique en el año 2030, lo que podría conllevar importantes consecuencias sociosanitarias y económicas^{6,7}.

A pesar de que existen datos contradictorios al respecto, la EP es más frecuente en varones con una *ratio* varón:mujer de aproximadamente 3:2⁸. Según algunos estudios, la prevalencia de la EP parece ser mayor en Europa, América del Norte y América del Sur en comparación con África y Asia. La etnia también podría ser un factor de riesgo, dado que algunos estudios estiman una menor incidencia en pacientes de raza negra y asiáticos, si bien estos datos son controvertidos¹.

Con respecto a la mortalidad en la EP, si bien múltiples estudios epidemiológicos indican que ésta es superior a la observada en la población general, raramente se establece la EP como causa básica de la muerte. Como ejemplo, en nuestro país la cohorte NEDICES (*Neurological Disorders in Central Spain*) observa que únicamente el 14,5% de las muertes se

atribuyen a la propia EP, lo cual indica que el impacto potencial de la EP en la mortalidad está probablemente infra-representado en los registros de mortalidad⁹. Existen diversos factores que podrían estar relacionados con la mortalidad en la EP entre los que se incluyen la edad de inicio, la duración de la enfermedad, el grado de afectación motora, el tratamiento y la presencia de demencia⁴.

1.1.2. FACTORES DE RIESGO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

A pesar de que la etiología de la EP continúa siendo desconocida y de que probablemente sea multifactorial, durante las últimas décadas se han descrito numerosos factores ambientales y genéticos que podrían relacionarse con una mayor probabilidad de desarrollar la enfermedad. Dentro de los primeros se incluyen la exposición a pesticidas, el antecedente de traumatismo craneal, vivir en un ambiente rural, el uso de beta-bloqueantes, trabajar en la agricultura y la ingesta de agua de pozo¹⁰. De forma contraria, se han identificado otros factores ambientales asociados con un menor riesgo de desarrollar EP entre los que destacan el consumo de tabaco y de café, el tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos, los bloqueantes del calcio y el consumo de alcohol. Durante algunos años se planteó que el consumo de tabaco podría tener un papel protector en la EP. Sin embargo, estudios más recientes han demostrado que los pacientes con EP tienen mayor facilidad para abandonar el tabaco, en probable relación con una menor respuesta a la nicotina durante las fases premotoras de la enfermedad^{1,10}.

En cuanto a los factores de riesgo genéticos, los avances tecnológicos en las últimas décadas han permitido estimar que aproximadamente el 10% de los casos de EP son formas hereditarias o familiares, en las que con frecuencia es posible detectar variantes monogénicas responsables de la enfermedad. En menor medida, en las formas denominadas esporádicas se han identificado en algunos casos variables monogénicas como causa de la enfermedad o polimorfismos que confieren un mayor riesgo para su desarrollo. La primera mutación genética descrita relacionada con EP familiar fue en el gen de la alfa-sinucleína o *SNCA* (del inglés *synucleine Alpha*) que codifica la proteína alfa-sinucleína, si bien no se trata de la mutación más frecuente. Posteriormente se han descrito más de 20 mutaciones genéticas relacionadas con EP que son responsables aproximadamente del 30% de las formas familiares y el 3-5% de las formas esporádicas⁵. En la actualidad, la variante monogénica más frecuentemente detectada en pacientes con EP genética autosómica dominante afecta al gen *LRRK2* (acrónimo de *leucine-rich repeat kinase 2*), que codifica la proteína quinasa con repeticiones ricas en leucina 2, implicada

en múltiples procesos celulares. Las mutaciones en el gen LRRK2 se detectan en aproximadamente el 4% de los casos de EP familiar y el 1% de los casos de EP esporádica¹¹. La mutación en el gen de la *parkina* (*PRKN*) es la causa más frecuente de EP genética autosómica recesiva y con frecuencia se asocia con EP de inicio precoz (<45 años). Se estima que el 15% de los casos de EP de inicio precoz presentan mutaciones en el gen PRKN, alcanzándose un 50% en los casos familiares con herencia autosómica recesiva¹². Por último, la mutación en el gen de la beta-glucocerebrosidasa (GBA), que codifica la enzima glucocerebrosidasa, es reconocida como el mayor factor de riesgo genético para el desarrollo de EP. Esta misma mutación en homocigosis es responsable de la enfermedad de *Gaucher*¹.

1.1.3. FISIOPATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

1.1.3.1. PATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

La pérdida de neuronas dopaminérgicas en la pcSN es el sello anatomopatológico distintivo de la EP. La zona más ventral de la pcSN y sus prolongaciones sobre el estriado dorsal, en especial el núcleo putamen, constituye el área más afectada y responsable de la mayor parte de los síntomas motores de la enfermedad¹. Se estima que en el momento de la aparición de los primeros síntomas motores la pérdida de neuronas dopaminérgicas en la pcSN es de al menos el 50%¹³.

El segundo de los hallazgos patológicos típicos de la enfermedad es la formación de agregados de alfa-sinucleína anormalmente plegada en el cuerpo celular (cuerpos de Lewy) o en las dendritas y axones neuronales (neuritas de Lewy)¹. Estas inclusiones celulares, típicas aunque no exclusivas de la EP, podrían estar relacionadas con la degeneración neuronal a través de distintos mecanismos que promueven la muerte celular, y se plantea que su propagación de célula a célula podría seguir un modelo similar a la expansión de las enfermedades priónicas¹⁴. Los cuerpos y neuritas de Lewy pueden identificarse en distintos niveles del sistema nervioso central (tronco encefálico, ganglios basales, corteza cerebral) pero también pueden encontrarse en otras localizaciones como el sistema nervioso periférico, el sistema nervioso entérico o las glándulas salivares¹⁵. El número y distribución de agregados de alfa-sinucleína se ha relacionado con la progresión de la enfermedad y su aparición puede preceder al daño en la pcSN^{1,6}.

Braak y colaboradores propusieron un modelo compuesto por 6 fases o estadios evolutivos para intentar explicar la propagación de la degeneración neuronal comenzando por el bulbo olfatorio, bulbo raquídeo y sistema nervioso periférico (estadio I) y protuberancia (estadio II)¹⁶.

Estos primeros estadios se corresponden con la fase prodrómica o premotora de la EP caracterizada por la presencia de síntomas no motores como la hiposmia, el estreñimiento o el trastorno de conducta del sueño REM (TCSR), entre otros. A continuación se produce la afectación del mesencéfalo y ganglios basales (estadio III), representando el inicio de los síntomas motores. Por último, la afectación del sistema límbico, tálamo y áreas corticales (estadios IV y V) se corresponde con los síntomas cognitivos de la EP¹⁶. Durante los últimos años, se ha detectado la presencia de agregados proteicos distintos de la alfa-sinucleína en necropsias de pacientes con EP como depósitos de beta amiloide y ovillos neurofibrilares de proteína tau¹⁷, y se han descrito formas genéticas de EP carentes de cuerpos de Lewy¹⁸. Estos hallazgos, entre otros, han puesto en duda el papel patogénico de los cuerpos de Lewy en la EP, que en la actualidad es controvertido¹.

1.1.3.2. CIRCUITOS DE LOS GANGLIOS BASALES Y ENFERMEDAD DE PARKINSON

En condiciones normales y de acuerdo con el modelo clásico, los circuitos de los ganglios basales se componen de dos grandes vías: la directa y la indirecta. La vía directa, considerada una vía de activación, consiste en una conexión directa entre el estriado y el globo pálido interno (GPi). El GPi recibe una señal inhibitoria desde el putamen, que disminuye su actividad inhibitoria sobre el tálamo y corteza motora, lo que da lugar a un aumento de la actividad a este nivel que facilita el movimiento. Por el contrario la vía indirecta, considerada una vía de inhibición, consiste en una conexión indirecta entre el estriado y el GPi en la que participan el globo pálido externo (GPe) y el núcleo subtalámico (NST) con un resultado neto de excitación del GPi, el cual inhibe el tálamo y la corteza motora reduciendo el movimiento¹⁹. Las neuronas dopaminérgicas procedentes de la pcSN hacen sinapsis en el núcleo estriado estimulando de forma contraria la vía directa y la indirecta. La vía directa dispone de receptores tipo D1 que la activan, mientras que la vía indirecta dispone de receptores tipo D2 que la inhiben, de modo que la dopamina al estimular la vía directa e inhibir la vía indirecta produce como efecto global una estimulación del movimiento (ver Figura 2A)^{19,20}.

Según el modelo clásico, en la EP la degeneración de neuronas dopaminérgicas en la pcSN condiciona una hipoactivación de la vía directa mediada por receptores tipo D1 y una hiperactivación de la vía indirecta mediada por receptores tipo D2, dando lugar a una reducción del movimiento que característicamente se define como el síndrome rígido-acinético (ver Figura 2B)^{19,20}.

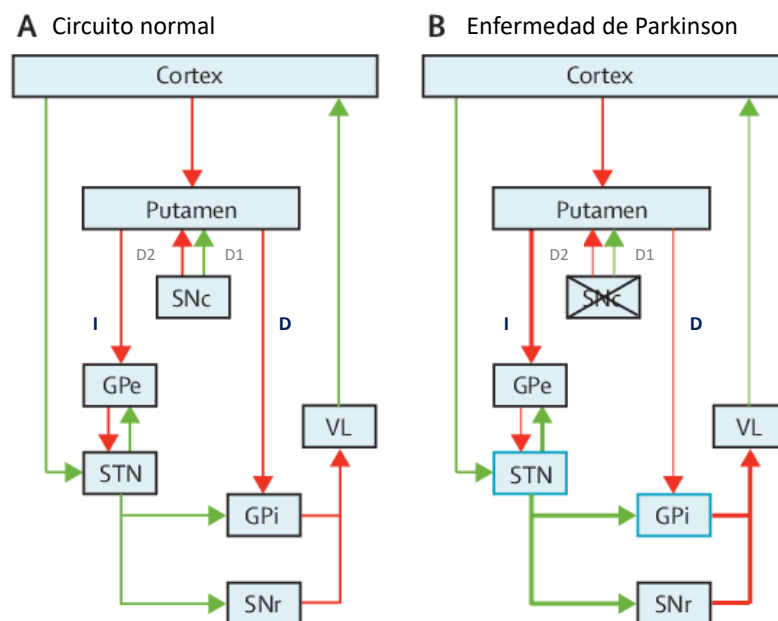


Figura 2. Modelo clásico de los circuitos de los ganglios basales en condiciones normales en un sujeto sano (A) y en la EP (B). *Adaptación de Rodríguez-Oroz et al. Lancet Neurol 2009 Dec;8(12):1128-39* donde se representa las vía directa (D) y la vía indirecta (I). Las flechas verdes representan actividad excitatoria y las flechas rojas representan actividad inhibitoria. D1 = receptores dopaminérgicos tipo D1. D2 = Receptores dopaminérgicos tipo D2. GPe = globo pálido externo. GPI = globo pálido interno. SNc= Sustancia negra pars compacta. SNr = Sustancia negra pars reticulata. STN = Núcleo subtalámico. VL = Núcleo ventrolateral del tálamo²⁰.

1.1.4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

La EP fue descrita inicialmente como un trastorno fundamentalmente motor y en la actualidad los síntomas motores continúan constituyendo la base para el diagnóstico de esta enfermedad. Los síntomas cardinales de la EP incluyen la bradicinesia o enlentecimiento y disminución de la amplitud o velocidad en la ejecución del movimiento, la rigidez muscular, el temblor de reposo y la inestabilidad postural, siendo esta última una manifestación de aparición más tardía en el curso de la enfermedad¹. A estos síntomas pueden sumarse otras alteraciones motoras como la disminución en la expresividad facial o hipomimia, la disminución en la frecuencia del parpadeo o las alteraciones de la escritura, característicamente micrografía. Con el paso de los años y la progresión de la enfermedad a los síntomas descritos pueden sumarse los trastornos posturales, la inestabilidad de la marcha, caídas, fenómenos de congelación de la marcha o *freezing*, disartria o disfagia, así como otros síntomas motores relacionados con el tratamiento farmacológico entre los que se encuentran las fluctuaciones motoras y las discinesias¹⁹.

La manifestación de los síntomas motores es heterogénea y distinta en cada paciente, lo que conllevó un intento de subclasificación de la enfermedad en función del fenotipo clínico. De este modo, se distingue un fenotipo en el que predomina el temblor con una menor manifestación del resto de síntomas (fenotipo tremórico) y otro en el que predominan la acinesia, rigidez y trastorno de la marcha en ausencia de temblor (fenotipo no tremórico o rígido-acinético). El curso clínico es distinto en función del fenotipo con una evolución más lenta y mejor pronóstico funcional en el caso del fenotipo tremórico y una evolución más rápida e incapacitante en el caso del fenotipo no tremórico. Además varios estudios sugieren que los distintos fenotipos de EP podrían deberse a diferentes etiologías y conllevar mecanismos fisiopatológicos distintos^{1,6,21}.

Además de los síntomas motores clásicos, la EP se manifiesta con un heterogéneo espectro de síntomas no motores entre los que se incluyen la disfunción olfativa o hiposmia, los trastornos del sueño, los síntomas psiquiátricos, los trastornos disautonómicos, el dolor, la fatiga o el deterioro cognitivo. Durante los últimos años ha aumentado el foco de atención sobre estos síntomas dada la repercusión en calidad de vida y discapacidad que comportan, en ocasiones incluso superior a la relacionada con los síntomas motores. Estos síntomas pueden aparecer a lo largo del curso de la enfermedad, en estadios avanzados o, de forma característica, alguno de ellos puede preceder en años la aparición de los primeros síntomas motores, lo que se conoce como etapa prodrómica de la EP. La etapa premotora o prodrómica puede caracterizarse por hiposmia, estreñimiento, depresión, hipersomnolencia diurna y TCSR⁶. La duración de la fase premotora es variable y en ocasiones puede ser de varios años. En el caso del TCSR, se estima que la latencia media entre el inicio del trastorno del sueño y los primeros síntomas motores puede ser de 12-14 años. La etapa prodrómica por tanto supone una potencial ventana de tratamiento durante la cual se podrían aplicar estrategias modificadoras de la progresión de la enfermedad cuando estuvieran disponibles con el fin de prevenir o retrasar su avance en el tiempo¹. Por otro lado, los síntomas autonómicos como la incontinencia urinaria o la hipotensión ortostática sintomática con riesgo de caídas, las alucinaciones y la demencia son síntomas característicos de etapas avanzadas de la enfermedad con escasa respuesta a tratamientos farmacológicos (ver Figura 3).

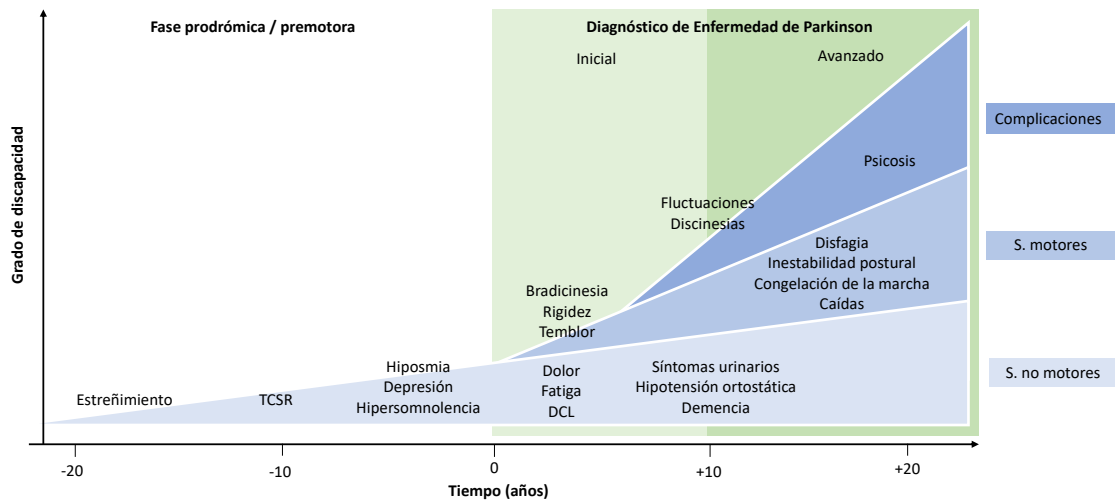


Figura 3. Manifestaciones / clínicas y curso temporal de la Enfermedad de Parkinson. *Adaptación de Kalia et al. Lancet 2015; 386: 896–912¹*. DCL = Deterioro cognitivo leve. TCSR = Trastorno de conducta del sueño REM.

El deterioro cognitivo es aproximadamente seis veces más frecuente en la EP que en la población general y constituye uno de los síntomas no motores más invalidantes de la enfermedad. El grado de afectación puede variar desde síntomas cognitivos subjetivos, deterioro cognitivo leve o demencia asociada a EP. Aunque la estimación de la prevalencia es variable en función de los estudios, se calcula que la demencia asociada a EP tiene una prevalencia acumulada del 17% a los 5 años del diagnóstico, del 46% a los 10 años y del 83% a los 20 años en comparación con una prevalencia global del 5-7% en la población general mayor de 60 años^{1,5}. El deterioro cognitivo suele tener un curso lento e insidioso en la EP aunque en ocasiones puede avanzar de forma más rápida. En los últimos años se ha puesto el foco de atención en los cambios cognitivos precoces en los que predominan la disfunción ejecutiva y la alteración visoespacial²². Cuando estos síntomas se acompañan de alteración de la memoria, edad avanzada, alucinaciones visuales o biomarcadores como la atrofia cortical, lentificación y cambios de frecuencia en electroencefalograma o alteraciones tipo *Alzheimer* en pruebas de imagen funcional o líquido cefalorraquídeo el riesgo de progresión rápida a demencia está incrementado^{1,22}.

1.1.5. DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

A falta de biomarcadores con la suficiente sensibilidad y especificidad, el diagnóstico de EP en la actualidad continúa basándose en criterios clínicos en los que debe demostrarse la presencia de los síntomas motores cardinales de la enfermedad y la ausencia de signos atípicos que sugieran un diagnóstico alternativo de parkinsonismo, incluyendo otras enfermedades

neurodegenerativas, el parkinsonismo farmacológico o de causa estructural. Estos criterios clínicos pueden sustentarse en pruebas complementarias que apoyen el diagnóstico o descarten otras etiologías. El diagnóstico definitivo o *gold standard* es anatomopatológico y únicamente puede realizarse *post mortem*. Se caracteriza por la pérdida moderada-severa de neuronas dopaminérgicas en la pcSN y la presencia de cuerpos de Lewy en las neuronas remanentes cuando no hay datos de que apoyen otras patologías potencialmente causantes de parkinsonismo.

1.1.5.1. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Los Criterios diagnósticos del Banco de Cerebros de la Sociedad de Enfermedad de Parkinson del Reino Unido (UK-PDSBB) han sido los más utilizados clásicamente tanto en investigación como en práctica clínica para el diagnóstico de EP²³. Estos criterios, expuestos en la Tabla 1, presentan una sensibilidad de hasta el 90%.

En el año 2015 la Sociedad Internacional de Parkinson y Trastornos del Movimiento o, en inglés, *International Parkinson and Movement Disorders Society (MDS)* estableció unos nuevos criterios diagnósticos en base al conocimiento adquirido en los últimos años²⁴. Estos últimos, diseñados con la finalidad de ser utilizados en investigación clínica, pretenden sistematizar el proceso diagnóstico de la EP para hacerlo reproducible entre distintos centros y fácilmente aplicable para neurólogos con menor experiencia en trastornos del movimiento. A pesar de que los síntomas motores cardinales definidos como bradicinesia y rigidez y/o temblor de reposo continúan siendo el eje central para el diagnóstico, estos criterios incorporan nuevos datos como los síntomas no motores o la demostración de alteraciones del sistema dopaminérgico a nivel presináptico en pruebas de imagen funcional. También reconocen la existencia de una EP premotora o prodrómica. Estos criterios, basándose en la documentación necesaria de la presencia de síndrome parkinsoniano, la ausencia de criterios de exclusión, y un balance entre la presencia de criterios de apoyo para el diagnóstico y ausencia de banderas rojas, establecen dos niveles de certeza diagnóstica: EP clínicamente establecida y EP probable²⁴. En estudios de validación posteriores, se ha demostrado que estos criterios presentan una elevada sensibilidad y especificidad en comparación con el *gold standard* y los criterios diagnósticos previos²⁵.

Criterios diagnósticos del Banco de Cerebros de la Sociedad de Enfermedad de Parkinson del Reino Unido (UK-PDSBB)

Paso 1: Diagnóstico de síndrome parkinsoniano

Bradicinesia y al menos una de las siguientes manifestaciones:

- Rigidez muscular
- Temblor de reposo 4-6 Hz
- Inestabilidad postural no atribuida a disfunción visual primaria, vestibular, cerebelosa o propioceptiva

Paso 2: Criterios de exclusión de EP

Una o más de las siguientes manifestaciones clínicas sugieren un diagnóstico alternativo a EP:

- Antecedente personal de ictus de repetición con una progresión escalonada del parkinsonismo.
- Antecedente personal de traumatismo craneoencefálico de repetición
- Antecedente personal de encefalitis
- Tratamiento concomitante con neurolépticos al inicio de los síntomas
- Exposición a 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP)
- Ausencia de respuesta a altas dosis de levodopa (excluido cuadro de malabsorción)
- Afectación de más de un familiar*
- Remisión sostenida de los síntomas
- Afectación unilateral estricta tras 3 años de enfermedad
- Afectación disautonómica severa al inicio de la enfermedad
- Demencia con afectación del lenguaje, memoria y apraxia al inicio de la enfermedad
- Crisis oculogiras
- Parálisis supranuclear de la mirada
- Signo de Babinski
- Signos cerebelosos
- Presencia de tumor cerebral o hidrocefalia comunicante en pruebas de neuroimagen

** Criterio en desuso*

Paso 3: Criterios de apoyo de EP

Se requieren 3 o más de los siguientes criterios para el diagnóstico definitivo de EP:

- Inicio unilateral
- Temblor de reposo
- Curso progresivo
- Asimetría persistente con mayor afectación del lado afectado al inicio de los síntomas
- Buena respuesta a levodopa (70-100 %)
- Corea inducida por levodopa
- Respuesta a levodopa durante 5 o más años
- Curso clínico de 10 o más años.

Tabla 1. Criterios diagnósticos del Banco de Cerebros de la Sociedad de Enfermedad de Parkinson del Reino Unido (UK-PDSBB)²³

1.1.5.3. ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS

A pesar de que el diagnóstico de la EP continúa siendo clínico y basado en los criterios validados del UK-PDSBB, disponemos de estudios complementarios que pueden ser útiles para apoyar el diagnóstico en casos inciertos o excluir otras patologías que puedan cursar con parkinsonismo, entre las que destacan las siguientes:

- **Pruebas de imagen cerebral estructural.** La tomografía computarizada (TC) craneal y la resonancia magnética (RM) cerebral convencional pueden ser de utilidad para el diagnóstico diferencial entre EP y otros parkinsonismos de causa estructural o parkinsonismos atípicos. En el caso de la EP, ambas pruebas son típicamente normales o pueden mostrar en el caso de la RM cerebral depósitos de hierro en la pcSN o pérdida de hiperseñal o de volumen a este nivel⁶. A pesar de que las pruebas de neuroimagen cerebral no son imprescindibles para el diagnóstico en todos los casos, pueden ser especialmente útiles en caso de datos exploratorios o evolución clínica atípica, así como en parkinsonismo exclusivamente unilateral, en los que es preciso descartar causas estructurales⁵.
- **Pruebas de imagen cerebral funcional.** Los estudios con neuroimagen funcional de la vía dopaminérgica presináptica con tomografía por emisión de fotón único (SPECT) o con tomografía por emisión de positrones (PET) pueden ser de utilidad para distinguir la EP de otras entidades que pueden simular un parkinsonismo, como el temblor esencial o el parkinsonismo farmacológico. Sin embargo, estas pruebas no son adecuadas para diferenciar la EP de otros parkinsonismos atípicos en los que también puede estar alterada^{5,26}.
- **Neurosonografía.** La demostración de hiperecogenicidad de la sustancia negra mediante *doppler* transcraneal puede ser de utilidad para el diagnóstico de EP. Esta técnica tiene la ventaja de ser rápida, cómoda, de bajo coste, no invasiva y carente de efectos adversos, aunque precisa ser realizada por personal entrenado y con experiencia. Permite el diagnóstico diferencial de EP con otras entidades como el temblor esencial, el parkinsonismo vascular o parkinsonismos atípicos, presentando estos últimos alteraciones específicas que en ocasiones también pueden ser identificables mediante esta técnica, como la ampliación del tercer ventrículo o la hiperecogenicidad del núcleo lenticular^{1,26}.

- **Demostración de déficit olfatorio.** Las pruebas de olfacción pueden permitir diferenciar la EP de parkinsonismos atípicos, teniendo en cuenta que su alteración es muy frecuente en EP y demencia por cuerpos de *Lewy*, menos frecuente en la parálisis supranuclear progresiva (PSP) y atrofia multisistema (AMS), e infrecuente en la degeneración corticobasal y el parkinsonismo vascular¹.
- **Pruebas de imagen de inervación simpática.** La gammagrafía cardíaca con 123I-metayodobencilguanidina (123I-MIBG) permite evaluar la inervación simpática miocárdica. En la EP la captación suele estar disminuida o ser nula, mientras que en otros parkinsonismos atípicos, como la AMS, suele ser normal y levemente disminuida⁵.

1.1.5.4. BIOMARCADORES POTENCIALES PARA EL DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD DE PARKINSON

Durante los últimos años se están llevando a cabo multitud de estudios de investigación con el fin de identificar biomarcadores que puedan permitir el diagnóstico precoz de la enfermedad en fases prodrómicas o incluso preclínicas. Estos posibles biomarcadores incluyen la medición estandarizada de la hiposmia con métodos como el test de identificación de olores de la Universidad de Pensilvania (UPSIT) o el diagnóstico de TCSR mediante polisomnografía²⁷. Desde el punto de vista de la imagen, se incluyen estudios de imagen funcional como el PET, el SPECT, la RM funcional con secuencia de tensor de difusión o la demostración de hiperecogenicidad de la sustancia negra mediante *doppler* transcraneal²⁸. Recientemente distintos estudios proponen como posibles biomarcadores de la enfermedad el depósito de alfa-sinucleína en el sistema nervioso periférico o a nivel intestinal mediante biopsia de colon²⁹. Del mismo modo numerosos estudios tratan de identificar biomarcadores bioquímicos a nivel de la saliva, orina o líquido cefalorraquídeo, todavía en desarrollo³⁰.

En los últimos años, los *seed amplification assays (SAAs)*, un grupo de técnicas utilizadas hasta la fecha para el diagnóstico de encefalopatías priónicas como la enfermedad de Creutzfeldt Jakob que precisan una mínima cantidad de muestra priónica para lograr detectarla, han comenzado a emplearse con éxito para la detección de alfa-sinucleína mal plegada en varios tejidos incluyendo líquido cefalorraquídeo, mucosa olfativa, piel o saliva^{31,32}. Esta técnica permite la detección de sinucleinopatías incluso en etapas prodrómicas de la enfermedad,

constituyendo por tanto un marcador prometedor para el diagnóstico precoz de la EP y otros parkinsonismos degenerativos como la enfermedad por cuerpos de Lewy o la AMS³².

Por último, los avances en genética han permitido identificar variantes monogénicas relacionadas con EP familiar o EP de inicio precoz, a pesar de que estos hallazgos no son suficientes para alcanzar el diagnóstico de EP por su penetrancia incompleta. Teniendo en cuenta todos estos datos, probablemente sea necesaria una combinación de biomarcadores para poder alcanzar el diagnóstico de EP en estadios prodrómicos¹.

1.2. TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

Actualmente los tratamientos disponibles para la EP son únicamente sintomáticos y tienen como objetivo aliviar o mitigar los síntomas propios de la enfermedad, especialmente sus manifestaciones motoras. La mayor parte de las estrategias terapéuticas farmacológicas están dirigidas a reemplazar el déficit de dopamina en el sistema nervioso central. Si bien la levodopa continúa siendo la piedra angular del tratamiento de la EP, su vinculación con la aparición de complicaciones motoras puede limitar en cierta medida su utilización³³. En este sentido disponemos de un amplio arsenal terapéutico que, utilizado en algunos casos en monoterapia y en otros en combinación con levodopa, puede contribuir a reducir los síntomas de la enfermedad^{1,33}. Entre estas terapias se encuentran los agonistas dopaminérgicos (AD), grupo farmacológico que se desarrollará de forma más detallada en el punto 1.2.1.2. por su vinculación con el tema principal de este trabajo. Para etapas más avanzadas de la enfermedad, transcurrida la primera fase caracterizada por una buena respuesta al tratamiento en ausencia de complicaciones del mismo (conocida como “luna de miel”), disponemos de otros tratamientos denominados terapias avanzadas que incluyen la cirugía funcional, la perfusión continua de levodopa-carbidopa intestinal o la infusión subcutánea continua de apomorfina⁵.

Del mismo modo, disponemos de algunas opciones terapéuticas para el tratamiento sintomático de los síntomas no motores como los antidepresivos en caso de depresión asociada a EP, los inhibidores de la acetil colinesterasa (IACE) en la demencia asociada a EP o la infiltración de toxina botulínica en la sialorrea, entre otros^{1,5}. Adicionalmente, las terapias no farmacológicas como la rehabilitación, la terapia ocupacional o la psicoterapia ejercen también un fuerte impacto sobre la calidad de vida y funcionalidad de los pacientes con EP⁵.

Por último, uno de los mayores retos en la EP es el desarrollo de terapias capaces de modificar el curso de la enfermedad con el objetivo de ralentizar o incluso detener el proceso neurodegenerativo³³. Teniendo en cuenta que las causas subyacentes que propician el desarrollo de EP son múltiples y heterogéneas, podría ser conveniente combatir distintas vías moleculares empleando más de una estrategia terapéutica. En este sentido, a nivel de investigación existen múltiples dianas terapéuticas potenciales entre las que se incluyen la neuroinflamación, la disfunción mitocondrial y el estrés oxidativo, o el acúmulo y propagación de alfa-sinucleína^{1,34}.

1.2.1. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

1.2.1.1. LEVODOPA

La levodopa es un fármaco precursor de la dopamina que es metabolizado en este neurotransmisor por la enzima dopa-descarboxilasa, presente tanto a nivel periférico como en el sistema nervioso central. Para evitar su transformación a nivel periférico la levodopa es siempre administrada junto a un inhibidor de la dopa-descarboxilasa, tanto carbidopa como benserazida, cuya acción no se produce a nivel central puesto que no atraviesan la barrera hematoencefálica. A día de hoy, la levodopa continúa siendo el fármaco más eficaz para el tratamiento sintomático de la EP y uno de los fármacos mejor tolerados⁵. Sin embargo, con el paso del tiempo, los pacientes tratados con levodopa desarrollan una serie de complicaciones entre las que destacan las fluctuaciones motoras y los discinesias³³. La aparición de estas complicaciones se ha relacionado, entre otros factores, con la edad, el grado de denervación estriatal y la dosis de levodopa empleada, y supone la principal limitación para el uso de levodopa especialmente en pacientes jóvenes¹⁹. A pesar de que el tratamiento con levodopa se ha relacionado con la aparición de TCI, este efecto secundario es muy inferior al derivado del tratamiento con AD, como se expondrá más adelante.

1.2.1.2. AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS

Los AD son fármacos que actúan directamente a nivel postsináptico y presentan afinidad selectiva por distintos receptores dopaminérgicos³⁵. Al contrario de lo que ocurre con la levodopa, los AD no precisan ser metabolizados para ejercer su función. Los primeros AD disponibles fueron derivados ergóticos entre los que se encuentran la bromocriptina, la lisurida, la pergolida y la cabergolida, cuyo uso en la actualidad está restringido por el riesgo de

reacciones fibróticas entre las que destacan la fibrosis valvular cardiaca, pleuropulmonar y retroperitoneal³⁶. Estas complicaciones limitan su uso y exigen un estudio inicial y monitorización de la aparición de las mismas, por lo que en la actualidad nunca deben considerarse fármacos de primera elección^{19,36}. Hoy en día se emplean AD no ergóticos que pueden ser administrados por vía oral como el pramipexol o el ropinirol, o por vía transdérmica, en el caso de la rotigotina⁵. La apomorfina es un AD no ergótico con características e indicaciones terapéuticas distintas y por esta razón se tratará por separado.

Todos los AD son eficaces para el tratamiento sintomático de la EP tanto en monoterapia como asociados a levodopa. Los AD ejercen una estimulación más sostenida de los receptores dopaminérgicos que la levodopa y múltiples estudios han demostrado que el inicio del tratamiento antiparkinsoniano con AD retrasa la aparición de complicaciones motoras en comparación con la levodopa³⁷. Este hecho motivó que durante las últimas décadas se generalizase el tratamiento con AD. Sin embargo, este grupo farmacológico presenta una tolerabilidad menor que la levodopa y no está exento de complicaciones entre las que destacan las náuseas y vómitos, el ortostatismo, la aparición de edemas en miembros inferiores, la somnolencia excesiva, las alucinaciones y psicosis y, en especial, los trastornos de la conducta como el TCI³⁵. Además, la suspensión de los AD debe realizarse siempre de forma lenta y gradual para evitar la aparición del síndrome de retirada, un cuadro clínico caracterizado por la presencia de síntomas como ansiedad, depresión, náuseas y sudoración entre otros, con escasa respuesta a tratamiento⁵.

PRAMIPEXOL

El pramipexol es un AD no ergótico con afinidad selectiva sobre la familia de subreceptores dopaminérgicos tipo D2 (especialmente D3) y afinidad débil sobre $\alpha 2$ y 5HT 2³⁸. Presenta una biodisponibilidad mayor del 90% y una absorción rápida, alcanzando una concentración máxima al cabo de 1,5-2 horas³⁵. Su excreción se produce fundamentalmente por vía renal y en su mayor parte sin metabolizar, por lo que es importante ajustar la dosis en casos de insuficiencia renal leve o moderada y debe evitarse en casos de insuficiencia renal avanzada. Su administración es por vía oral y existen formas de liberación inmediata, cuya posología es de 3 veces al día, o liberación prolongada, lo que permite una única administración diaria.

El estudio CALM-PD³⁹ mostró que el pramipexol empleado en EP inicial se asocia a una menor incidencia de fluctuaciones motoras y discinesias durante los primeros dos años de tratamiento que la levodopa, pero a costa de un menor grado de mejoría en la puntuación de

escalas motores y una mayor tasa de somnolencia y edemas en miembros inferiores. El 32 % de los pacientes incluidos en este estudio se mantuvo en tratamiento con pramipexol en monoterapia tras 5 años de tratamiento³⁹. Existe también la evidencia de que el pramipexol aporta un discreto efecto antidepresivo en pacientes con EP, por lo que algunos estudios sugieren que su uso podría estar especialmente indicado en pacientes con EP y depresión⁴⁰. Sin embargo, y como se desarrollará más adelante en el apartado de discusión, estudios más recientes sugieren que los pacientes con EP y depresión podrían presentar un mayor riesgo de desarrollo de TCI, por lo que la indicación de AD para el tratamiento de la depresión en EP es controvertida⁴¹.

ROPINIROL

El ropinirol es un AD no ergótico con alta afinidad por los receptores dopaminérgicos D2, D3 y D4, con afinidad máxima por el subtipo D3, y afinidad leve sobre receptores $\alpha 2$ y 5HT. Presenta una biodisponibilidad de aproximadamente 50% y una absorción rápida, alcanzando la concentración máxima al cabo de 1-2 horas^{5,35}. Su metabolismo es hepático a través de citocromo P450 y está contraindicado en casos de insuficiencia hepática grave. Su excreción es renal y, a pesar de que está contraindicado en casos de insuficiencia renal severa, no precisa ajuste de dosis en insuficiencia renal leve o moderada. Al contrario que el pramipexol, el ropinirol no está exento de interacciones farmacológicas y fármacos como el ciprofloxacino, la fluvoxamina o los estrógenos pueden aumentar sus concentraciones³⁵. Su administración es también por vía oral en forma de liberación inmediata con una posología de tres veces al día o liberación prolongada con una posología de una administración diaria. Existe la evidencia de que el ropinirol empleado en EP inicial en monoterapia presenta una menor incidencia de complicaciones motores durante los primeros 5 años en comparación con la levodopa, a pesar de lograr una menor reducción de los síntomas motores y asociar una mayor tasa de efectos adversos derivados de su acción dopaminérgica⁴². Además, utilizado como terapia complementaria a levodopa en EP avanzada, disminuye el tiempo *off* diario y permite la utilización de dosis menores de levodopa⁴³.

Tanto en el caso del ropinirol como del pramipexol, existen formulaciones de liberación prolongada que facilitan la adherencia terapéutica al poder ser administradas una única vez al día. En ambos casos, las formulaciones de liberación prolongada han demostrado ser no inferiores a las formulaciones de liberación inmediata⁵.

ROTIGOTINA

La rotigotina es un AD no ergótico con afinidad selectiva sobre la familia de subreceptores (D3 > D2, D1, D4 ,D5) y afinidad débil sobre 5HT1A. Además, presenta una acción antagonista sobre los receptores alfa2b y alfa2c³⁵. Característicamente presenta un bajo peso molecular y es muy lipofílico, lo que posibilita su administración transdérmica en forma de parche adhesivo. Esta forma de administración es especialmente útil en pacientes con disfagia o que requieran dieta absoluta⁵. Como desventaja, algunos pacientes presentan irritaciones cutáneas o problemas de adhesión del parche a la piel en relación con la sudoración³⁵. La biodisponibilidad de rotigotina por vía transdérmica es del 45% y presenta una liberación y concentración plasmática muy estables. Su metabolismo es hepático y su excreción renal, y no precisa ajuste de dosis en casos de insuficiencia renal o hepática de leve a moderada. No se han descrito interacciones farmacológicas importantes con rotigotina a pesar de su metabolismo hepático.

Diversos estudios han demostrado su eficacia en monoterapia en EP inicial y como tratamiento complementario a levodopa en EP avanzada, con un nivel de eficacia no inferior al resto de AD^{5,44}. Como particularidad, algunos estudios han demostrado que la rotigotina presenta un efecto positivo adicional en la calidad del sueño y sobre el dolor y la acinesia matutina, por lo que podría ser el AD más indicado en caso de EP y trastornos del sueño^{45,46}. Un estudio multicéntrico demostró que el riesgo de TCI podría ser mayor con la administración de pramipexol y ropinirol en comparación con rotigotina y este hallazgo se ha relacionado con factores como la diferente vía de administración⁴⁷. Sin embargo, todos los AD presentan un importante riesgo de TCI y este efecto adverso debe ser advertido y evaluado en todos los pacientes, independientemente del tipo de AD administrado⁵.

1.2.1.3. OTROS FÁRMACOS EMPLEADOS PARA EL TRATAMIENTO DE LOS SÍNTOMAS MOTORES EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

INHIBIDORES DE LA MONOAMINOOXIDASA B (IMAO-B)

Los inhibidores de la monoaminoxidasa B (IMAO B) disminuyen el catabolismo de la dopamina a nivel del sistema nervioso central y por tanto aumentan la disponibilidad de la dopamina³³. Actualmente en la práctica clínica disponemos de dos IMAO B irreversibles, la rasagilina y la selegilina, y un I-MAO B reversible, la safinamida. Según se recoge en las guías de actuación, la rasagilina puede emplearse en monoterapia en pacientes con EP *de novo* o asociarse a levodopa en caso de EP con fluctuaciones motoras con el objetivo de reducir el

tiempo *off*⁵. La safinamida, comercializada de forma más reciente, es un fármaco con múltiples mecanismos de acción que incluyen a inhibición reversible de la MAO-B, la inhibición de canales de sodio y la inhibición de glutamato. Este fármaco, asociado a levodopa, es eficaz en la reducción de fluctuaciones motoras y tiempo *off* diario y mejora los parámetros de puntuación en las escalas de síntomas no motores⁵.

INHIBIDORES DE LA CATECOL-O-METILTRANSFERASA (ICOMT)

Los inhibidores de la catecol-o-metiltransferasa (I-COMT) permiten aumentar la biodisponibilidad de levodopa y obtener unos niveles plasmáticos más estables al inhibir su metabolización por la enzima catecol-o-metiltransferasa⁵. Los primeros I-COMT empleados fueron la entacapona y la tolcapona, a los que de forma más reciente se añadió la opicapona. En la actualidad, el uso de tolcapona está restringido por su potencial riesgo de hepatotoxicidad⁴⁸. Los I-COMT son fármacos que han demostrado reducir el tiempo *off* diario y pueden emplearse en combinación con levodopa en pacientes con EP que presentan fluctuaciones motoras³³.

AMANTADINA

La amantadina, fármaco inicialmente empleado como antiviral, presenta un mecanismo de acción múltiple que incluye un efecto antiglutamatérgico, acción anticolinérgica y aumento de receptores dopaminérgicos tipo D2. Este fármaco, además de presentar un efecto antiparkinsoniano, es eficaz para reducir las discinesias asociadas a levodopa por lo que se considera el antidiscinético de elección en la EP⁵.

APOMORFINA

La apomorfina es un AD con acción sobre los receptores tipo D1-D2, que destaca por presentar una rápida y potente respuesta sobre los síntomas parkinsonianos. En la actualidad, puede emplearse en forma de inyección subcutánea intermitente para reducir la duración de los episodios *off*, o en infusión subcutánea continua en pacientes con EP avanzada y fluctuaciones motoras. Entre sus efectos adversos destaca la hipotensión, las náuseas y los vómitos, si bien estos efectos suelen reducirse con el paso del tiempo^{5,33}.

ANTICOLINÉRGICOS

Los fármacos anticolinérgicos fueron de los primeros tratamientos empleados en la EP², siendo el trihexifenidilo el más utilizado. A pesar de ser fármacos que pueden ser útiles para el tratamiento sintomático del temblor^{1,33}, su uso se ve limitado por sus efectos adversos entre los

que destacan la confusión y los síntomas psiquiátricos, por lo que están especialmente desaconsejados en pacientes ancianos, pacientes con complicaciones psiquiátricas o pacientes con deterioro cognitivo⁵.

1.2.1.4. TRATAMIENTO DE LOS SÍNTOMAS NO MOTORES

Durante los últimos años el interés en el reconocimiento y manejo de los síntomas no motores ha aumentado debido a la importante repercusión que generan sobre la calidad de vida, llegando a ser en algunos casos tan incapacitantes como los síntomas motores. Entre los síntomas no motores se incluyen los síntomas psiquiátricos como la depresión, ansiedad, apatía, TCI o alucinaciones, los trastornos del sueño como la somnolencia excesiva o el TCSR, los síntomas cognitivos, los trastornos sensitivos, el dolor, la fatiga, los trastornos del olfato y los síntomas disautonómicos, entre otros⁵. Como se indicó en el apartado 1.1.4. estos síntomas pueden presentarse en distintos estadios evolutivos de la enfermedad, desde fases prodrómicas como es el caso habitual del TCSR hasta fases avanzadas como suele ser el caso de la demencia. Además, algunos de estos síntomas se pueden manifestar de forma oscilante, formando parte de las conocidas como fluctuaciones no motoras. El tratamiento de estos síntomas es amplio y en ocasiones complejo, y puede incluir medidas no farmacológicas como la higiene del sueño en el caso de la somnolencia excesiva o medidas posturales en el caso del ortostatismo, la modificación de las dosis o posología de los fármacos dopaminérgicos en el caso de síntomas asociados al tratamiento como en el caso de la alucinaciones, o el empleo de fármacos específicos como es el caso de los IACE en la demencia asociada a EP^{1,49}.

1.2.2. TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON INICIAL

En ausencia de fármacos que modifiquen el curso de la enfermedad, el tratamiento sintomático de la EP debe comenzar a emplearse en el momento en el que el paciente presente síntomas molestos o incapacitantes con el objetivo de mejorar la calidad de vida. Mientras que la bradicinesia y la rigidez suelen presentar una adecuada respuesta a la terapia de sustitución dopaminérgica, el temblor presenta una respuesta más variable¹. Los I-MAO B pueden ser de utilidad en monoterapia en EP con síntomas leves, puesto que su eficacia es moderada. En pacientes con síntomas moderados o severos, el tratamiento inicial suele realizarse con AD o levodopa.

La elección del tratamiento de inicio suele estar supeditada al perfil de efectos adversos y la edad del paciente. Como se ha expuesto con anterioridad, la levodopa, pese a ser el tratamiento más eficaz para aliviar los síntomas motores en la EP, tiene como limitación el desarrollo de complicaciones motoras con el paso del tiempo³³. A su vez, los AD a pesar de que podrían retrasar la aparición de estas complicaciones tienen un perfil de tolerabilidad peor y su uso puede asociar efectos adversos con mayor frecuencia que la levodopa, entre los que se incluyen hipotensión ortostática, efectos secundarios gastrointestinales, edemas, somnolencia, alucinaciones, psicosis o TCI³⁵. Las alucinaciones son más frecuentes en pacientes ancianos, especialmente si presentan deterioro cognitivo, por lo que no es aconsejable su uso en este perfil de paciente. El TCI y otros trastornos del comportamiento relacionados, como se desarrollará en la sección 1.3, es una complicación psiquiátrica relacionada con el tratamiento dopaminérgico, siendo mucho más frecuente con AD que con levodopa, factor que también debe tenerse en cuenta a la hora de iniciar el tratamiento en la EP³⁵.

En la actualidad, las guías de recomendación clínica en EP sugieren iniciar tratamiento con IMAO-B en pacientes con síntomas leves⁵. En pacientes con síntomas moderado o severos menores de 65-70 años se recomiendan valorar iniciar el tratamiento con AD. En caso de síntomas moderados o severos en el momento del diagnóstico en pacientes mayores de 65-70 años o con contraindicación para el tratamiento con AD la recomendación es iniciar el tratamiento con levodopa⁵. Sin embargo, un estudio reciente que incluyó pacientes con EP *de novo* no mostró beneficios a largo plazo con la estrategia de “ahorro de levodopa”, sin bien los pacientes jóvenes estuvieron escasamente representados en este trabajo⁵⁰.

Con el paso del tiempo y el avance de la enfermedad, comienzan a producirse complicaciones motoras entre las que destacan las fluctuaciones motoras (deterioro de fin de dosis o *wearing off*, fallos de dosis, *off* impredecible, acinesia matutina), las fluctuaciones no motoras y las discinesias¹. En esta etapa suele ser preciso emplear politerapia que incluya levodopa combinada otros fármacos como los I-COMT, los I-MAO B o los AD con la finalidad de reducir el tiempo *off* diario³³. La amantadina, además de un leve efecto antiparkinsoniano, puede ser útil para aliviar las discinesias. Las formulaciones de liberación retardada de levodopa pueden ser útiles para el tratamiento de la acinesia nocturna y la acinesia matutina. La apomorfina en inyección subcutánea puede emplearse para reducir la duración de los periodos *off*⁶. La redistribución de la dosis de levodopa aumentando la frecuencia en las tomas también puede ser de utilidad. Dadas las distintas posibilidades disponibles, en la actualidad la tendencia

es individualizar el tratamiento de cada paciente, siendo recomendable evitar las dosis elevadas de levodopa durante los primeros años especialmente en los pacientes jóvenes⁵.

1.2.3. TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON AVANZADA

El término EP avanzada hace referencia a la fase de la enfermedad en la que los pacientes presenta síntomas y complicaciones que no se logran controlar de forma adecuada a pesar de la optimización del tratamiento médico convencional. En esta fase la enfermedad suele generar un importante impacto en la calidad de vida, grado de discapacidad e independencia funcional de los pacientes que la padecen. Para esta etapa disponemos de terapias más complejas, conocidas como terapias avanzadas, entre las que se incluyen la ECP, la perfusión intestinal continua de levodopa/carbidopa y la infusión subcutánea continua de apomorfina⁵.

1.2.3.1. ESTIMULACIÓN CEREBRAL PROFUNDA (ECP)

La ECP es una opción terapéutica en pacientes con EP avanzada que ha demostrado en múltiples estudios reducir el tiempo *off*, las discinesias, el grado de discapacidad y aumentar la calidad de vida. Además, el tratamiento quirúrgico permite disminuir la dosis de medicación dopaminérgica manteniendo el beneficio sobre los síntomas motores. Las dianas terapéuticas más empleadas en la actualidad son el GPi y el NST, permitiendo este último una mayor reducción de la dosis del tratamiento farmacológico⁵¹. La demostración de una respuesta clínica preoperatoria favorable a levodopa es necesaria para plantear el tratamiento quirúrgico y actúa como factor predictor de buena respuesta a ECP. Distintos trabajos de investigación han mostrado que el beneficio sobre los síntomas motores se mantiene a largo plazo⁵. Los efectos de la ECP sobre los síntomas psiquiátricos son controvertidos, puesto que el tratamiento quirúrgico se ha relacionado tanto con el desarrollo de síntomas como apatía, alucinaciones o TCI, como con la mejoría de estos síntomas al permitir una reducción del tratamiento farmacológico. Recientemente, algunos estudios mostraron que la ECP realizada en etapas más tempranas podría mejorar la calidad de vida y funcionalidad de los pacientes en comparación con el tratamiento médico habitual^{52,53}.

1.2.3.2. PERFUSIÓN INTESTINAL CONTINUA DE LEVODOPA/CARBIDOPA

El sistema de perfusión intestinal continua de levodopa/carbidopa o Duodopa es una terapia que consiste en la infusión externa de una suspensión de levodopa en gel intraduodenal a través de una sonda de gastrostomía. Numerosos estudios han mostrado que este tratamiento produce una disminución de fluctuaciones motoras reduciendo el tiempo *off* diario sin aumentar las discinesias incapacitantes. Existen también algunos trabajos de investigación más recientes en los que se le atribuye una mejoría en el control de los síntomas no motores como el dolor, la fatiga o la somnolencia⁵⁴. Los efectos adversos más frecuentes son locales y relacionados con la forma de administración, entre los que se incluyen las infecciones, el dolor abdominal y la aparición de granulomas. Otros efectos adversos menos frecuentes de tipo sistémico son la pérdida de peso o la aparición de polineuropatía, por lo que es importante la monitorización del peso y la valoración nutricional de los pacientes sometidos a esta terapia^{5,55}.

1.2.3.3. INFUSIÓN SUBCUTÁNEA CONTINUA DE APOMORFINA

La apomorfina es un rápido y potente AD que actúa sobre los receptores D1 y D2 cuya administración puede realizarse en forma de inyecciones subcutáneas intermitentes para el tratamiento de los episodios *off* o, en el caso de EP avanzada, en forma de infusión subcutánea continua. Esta terapia se ha asociado a una reducción del tiempo *off* diario, mejor control de las discinesias y mejoría de algunos síntomas no motores según múltiples estudios. Los efectos adversos más relevantes son derivados de su acción dopaminérgica e incluyen las náuseas, vómitos, mareo, alucinaciones y discinesias. Como efectos secundario local, también puede provocar la formación de nódulos subcutáneos en la zona de inyección^{5,56}. Dado el perfil de efectos adversos, este tratamiento podría no ser el más adecuado en caso de pacientes con discinesias bifásicas, alteraciones neuropsiquiátricas graves o demencia⁵⁷.

1.3. TRASTORNO DEL CONTROL DE IMPULSOS EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

1.3.1. DEFINICIÓN DEL TRASTORNO DE CONTROL DE IMPULSOS Y OTROS COMPORTAMIENTOS RELACIONADOS

El TCI es una alteración psiquiátrica caracterizada por el incremento de la impulsividad y la incapacidad para resistir una tentación, urgencia o impulso que pueda plantear consecuencias negativas para el propio individuo o su entorno⁵⁸. Los pacientes que padecen este trastorno presentan las siguientes características:

- Búsqueda incesante de experiencias gratificantes que impliquen la activación rápida de su sistema de recompensa.
- Adopción de repuestas rápidas, repetitivas y poco planificadas ante estímulos internos y externos.
- Escasa capacidad para reconducir o modular su comportamiento ante estímulos negativos.

Para que una conducta pueda ser clasificada como un trastorno, debe interferir en algún grado en el funcionamiento del paciente, incluyendo la esfera personal, las actividades de la vida diaria, las relaciones sociales y la actividad laboral⁵⁹. A pesar de que la severidad del TCI puede ser muy variable, estos comportamientos con frecuencia repercuten gravemente en la vida de los pacientes que los padecen e, igual que ocurre con otros trastornos adictivos, es frecuente que los pacientes traten de esconder el problema a sus familiares y amigos y, con frecuencia, también a los médicos tratantes, lo que dificulta la detección y el abordaje^{59,60}.

La asociación entre TCI y EP fue descrita por primera vez a principios de la década de los 2000' mediante el estudio de 12 pacientes con EP que desarrollaron trastorno de juego⁶¹. Desde entonces ha sido objeto de un interés creciente debido fundamentalmente al importante impacto que el TCI genera en el comportamiento de los pacientes que lo desarrollan⁶². Algunos estudios muestran que la prevalencia de TCI en pacientes con EP *de novo* que no han recibido tratamiento para la enfermedad es similar a la de la población general⁶³. Sin embargo, diversos estudios transversales demuestran que la prevalencia de TCI en pacientes con EP que reciben terapia de sustitución dopaminérgica es claramente superior a la de la población general, siendo los AD los fármacos relacionados con un mayor riesgo de desarrollo de estas adicciones comportamentales^{59,62,64}. Otros tratamientos como la levodopa, la amantadina o los IMAOs

también se han relacionado con la presencia de este trastorno, aunque en menor medida⁶⁵. Por tanto, el TCI es considerado un efecto adverso asociado a la terapia de estimulación dopaminérgica y no una manifestación propia de la EP^{59,66}.

En la literatura científica referente a la EP, se clasifican como TCI el trastorno de juego, la hipersexualidad, las compras compulsivas y la ingesta descontrolada de alimentos⁶⁷. Tal y como se desarrollará en el siguiente punto, estos comportamientos son habitualmente denominados “adicciones comportamentales” desde la Psiquiatría por su similitud con las adicciones a sustancias en cuanto a historia natural, fenomenología y fisiopatología. Además de estos 4 trastornos, por convenio se suelen incluir en esta clasificación otras conductas compulsivas relacionadas que incluyen el *punding*, el *hobbismo*, el *walkabout*, el *hoarding* y el síndrome de disregulación dopaminérgica (SDD) o consumo excesivo de medicación dopaminérgica (ver Figura 4)⁵⁹.



Figura 4. TCI en la EP y otras conductas compulsivas relacionadas.

A continuación se describen con mayor detalle cada una de estas alteraciones del comportamiento:

- La ludopatía o juego patológico, actualmente llamado **trastorno de juego**, está definido por la Organización Mundial de la Salud como una conducta de juego inapropiada, excesiva, incontrolable y recurrente a pesar de las negativas repercusiones a nivel económico y social⁶⁸. De todas las alteraciones del comportamiento clasificadas como TCI en la literatura médica referente a la EP, es la única que obtuvo un reconocimiento nosológico como TCI en las clasificaciones psiquiátricas^{58,68,69}. En la 5ª edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales o *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5)*, el trastorno de juego fue trasladado a la categoría denominada “trastornos relacionados con sustancias y trastornos adictivos” por sus características comunes con los trastornos por abuso de sustancias, con los que comparte numerosos factores de riesgo, características clínicas y abordaje terapéutico, lo que sugiere un probable sustrato neurobiológico común⁷⁰.
- La **hipersexualidad** se manifiesta como un aumento en la frecuencia, intensidad de fantasías, excitación, impulsos y conductas sexuales asociadas con impulsividad, que pueden provocar malestar, deterioro social u ocupacional⁵⁹.
- Las **compras compulsivas** consisten en la compra excesiva, no controlada y repetitiva de bienes innecesarios, implicando consecuencias económicas, personales y sociales sobre el sujeto⁷¹.
- La **ingesta compulsiva** de alimentos consiste en el consumo de alimentos en una cantidad superior a la habitual, asociada a la falta de control sobre la cantidad y tipo de alimentos consumidos. Los pacientes que padecen este trastorno con frecuencia consumen alimentos de forma solitaria o en horarios inhabituales. Al contrario de otros trastornos de la conducta alimentaria, no se relaciona con comportamientos compensatorios inapropiados⁵⁹.
- El **punding** consiste en la realización de actos motores sin aparente propósito de forma compulsiva, estereotipada y repetitiva. Estos actos pueden ser simples, como ordenar objetos de forma no propositiva, o complejos, como montar y desmontar aparatos electrónicos o coleccionar objetos. Este comportamiento, descrito inicialmente en adictos a sustancias tóxicas, fue descrito por primera vez asociado a la EP en pacientes tratados con dosis elevadas de levodopa⁷². El *punding* se asocia con frecuencia a otros síntomas psiquiátricos, y es común que coexista con otros TCI. Recientemente se ha

documentado que los pacientes con *punding* presentan mayor ansiedad y disfunción cognitiva frontal⁷³.

- El ***hobbismo*** es un trastorno del comportamiento similar al *punding*, con la diferencia de que incluye comportamientos más elaborados y complejos como el dibujo, la fotografía, la escritura, la jardinería o el uso compulsivo de internet⁷³. En general, la participación en un hobby o afición puede ser considerada un hábito saludable, y es frecuente que los pacientes con EP experimenten una mayor creatividad durante el tratamiento con fármacos dopaminérgicos y desarrollen nuevas aficiones artísticas⁷⁴. Este aumento en la creatividad suele ser positivo para el paciente y percibido positivamente por su familiares y entorno⁷⁴. Sin embargo, en el momento en que la conducta se realiza de forma compulsiva y se asocia a cambios disruptivos en el comportamiento del paciente, como abandono del cuidado personal o cese en la actividad social, puede ser considerado como un trastorno de la conducta (ver Figura 5). Actualmente se considera que el *punding* y el *hobbismo* forman parte de un mismo espectro, y de hecho se evalúan de forma conjunta en el *Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease-Rating Scale (QUIP-RS)*. Algunos autores sostienen que el *hobbismo* representa una fase prodrómica al *punding* y que por tanto es importante vigilar la evolución de este comportamiento⁷³.



Figura 5. Ejemplo de *hobbismo* en paciente con EP incluida en este estudio, que durante la pandemia por SARS-COV2 inicia la confección de mascarillas de forma compulsiva. Este comportamiento fue clasificado como trastorno al suponer una interrupción en el funcionamiento de la vida personal, social y familiar de la paciente, con consecuencias como la alteración en el horario habitual de sueño y alimentación habitual, el abandono del autocuidado, el descuido de las relaciones interpersonales o la inversión económica excesiva en el material necesario para la confección de las mascarillas.

- El **SDD** consiste en el consumo excesivo de medicación dopaminérgica en un régimen y dosis superior al pautado, superando la cantidad necesaria para mantener una situación motora adecuada⁷⁵. Esta conducta surge del deseo del paciente de mantener un continuo estado de activación dopaminérgica (estado de *on*) y evitar el estado de hipoactivación (*off*) asociado a las complicaciones motoras de la terapia con levodopa⁷⁶. El SDD se asocia especialmente con medicación dopaminérgica de alta potencia y vida media corta, como la levodopa oral o la apomorfina^{5,59}. En el año 2000 se establecieron criterios diagnósticos para identificar este síndrome que incluyen la presencia de EP con respuesta a levodopa, la necesidad de dosis mayores a lo habitual para el alivio de los síntomas de la EP, la necesidad de dosis mayores a lo habitual a pesar de presentar discinesias excesivas e invalidantes, la búsqueda incesante y acúmulo de fármacos a pesar de encontrarse en una situación motora aceptable, el deterioro en las relaciones laborales o sociales, el desarrollo de síntomas hipomaniacos o maniacos en relación con los fármacos dopaminérgicos, el estado de abstinencia o *craving* al reducir el tratamiento y por último una duración de estos síntomas superior a 6 meses⁷⁵.
- Con menor presencia, se incluyen también en esta clasificación el *walkabout*, también denominado vagabundeo o errambulismo, conducta consistente en un deambular excesivo, compulsivo y sin un rumbo fijo, y el *hoarding* o acumulación, que consiste en el almacenamiento de objetos innecesarios de escaso valor y la resistencia a desecharlos a pesar de que puedan conducir una situación inhabitable o incluso insalubre⁵⁹

1.3.2. ADICCIONES COMPORTAMENTALES EN LA POBLACIÓN GENERAL

El término adicciones comportamentales comenzó a emplearse en la década de 1990 para hacer referencia a un conjunto de conductas caracterizadas por una necesidad repetitiva de participar en determinados comportamientos a pesar de las consecuencias negativas que puedan suponer para el propio individuo o para el entorno⁷⁷. Entre estas alteraciones se suelen incluir conductas como las compras compulsivas, la hipersexualidad, la ingesta compulsiva de alimentos o el juego patológico, todas ellas clasificadas como TCI en la literatura médica referente a la EP. Otras conductas que pueden ser clasificadas como adicciones comportamentales son el uso compulsivo de videojuegos, el uso abusivo de internet o el ejercicio físico compulsivo. El hecho de que estos trastornos de la conducta puedan ser considerados adicciones ha sido objeto de un intenso debate durante los últimos años⁷⁸. Hoy en día disponemos de múltiples estudios que demuestran que las adicciones comportamentales

comparten numerosas semejanzas con las adicciones a sustancias en cuanto su historial natural, factores de riesgo, manifestaciones clínicas, sustrato neurobiológico y enfoque terapéutico⁷⁹. Sin embargo, hasta la fecha únicamente el trastorno de juego está catalogado como una “adicción conductual” en las clasificaciones psiquiátricas internacionales. En la actualidad disponemos de un importante soporte bibliográfico para implicar a distintos sistemas de neurotransmisores en la fisiopatología de las adicciones comportamentales y los trastornos por abuso de sustancias, entre los que se incluyen la serotonina, la dopamina, la noradrenalina, el glutamato y el sistema opioide. Concretamente la serotonina y su implicación en la inhibición conductual, y la dopamina relacionada con el aprendizaje, la motivación y la sensibilidad a estímulos reforzantes, pueden contribuir significativamente al desarrollo de patología adictiva⁸⁰. Del mismo modo, los estudios de imagen funcional y molecular han mostrado la implicación de distintas regiones del sistema nervioso tanto en el desarrollo de conductas adictivas como en las adicciones a sustancias que incluyen el estriado ventral, la corteza prefrontal ventromedial y la ínsula, entre otros⁸¹.

1.3.2.1. TRASTORNO DE JUEGO

El trastorno de juego, anteriormente denominado juego patológico o ludopatía, se caracteriza por un patrón de juego reiterativo, persistente y problemático asociado a un deterioro o malestar significativo⁸². En la Tabla 2 se recogen los criterios diagnósticos del trastorno de juego del DSM-5.

Entre las formas más frecuentes de juego se incluyen la lotería, el uso de máquinas tragaperras, las apuestas deportivas, el juego en casino o, más recientemente, el juego por internet (ej. póker o juego deportivo). Se estima que el trastorno de juego afecta aproximadamente al 0.4 – 0.6% de la población general adulta y con frecuencia coexiste con otras alteraciones psiquiátricas. Entre los factores de riesgo reconocidos hasta la fecha destacan la adolescencia y juventud, la raza negra, el nivel socioeconómico bajo, la historia personal de eventos traumáticos y la personalidad con rasgos impulsivos⁸². El reconocimiento de este trastorno en las clasificaciones psiquiátricas internacionales no se produjo hasta el año 1980, en el que fue incluido en la tercera revisión del DSM en la sección de “trastornos del control de impulsos no clasificados en otros apartados”⁶⁹. La Organización Mundial de la Salud introdujo por primera vez este concepto en la décima edición de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE 10) en el año 2004, clasificado también como un trastorno del control de los impulsos⁶⁸. En el año 2013, la Asociación Americana de Psiquiatría trasladó el trastorno de juego

a la sección “trastornos de relacionados con sustancias y trastornos adictivos”⁷⁰. Este cambio en la clasificación refleja la evolución que está viviendo el concepto de las adicciones comportamentales en los últimos años, siendo el trastorno de juego la única alteración conductual clasificada como “adicción” hasta el momento⁷⁸.

Trastorno de juego. Criterios diagnósticos DSM – 5.	
A. Juego patológico problemático, recurrente y persistente, que provoca un deterioro o malestar clínicamente significativo y se manifiesta porque el individuo presente al menos 4 de los siguientes criterios durante un período mínimo de 12 meses:	
1.	Necesidad de apostar cantidades de dinero cada vez mayores para conseguir la excitación deseada.
2.	Está 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 (ej. reviviendo continuamente con la imaginación experiencia de apuestas pasadas, condicionando o planificando la próxima apuesta, pensando en formas de conseguir dinero para apostar).
5.	A menudo apuesta cuando siente desasosiego (e. 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. Su comportamiento ante el juego no se explica mejor por episodio maníaco.	

Tabla 2. Criterios diagnósticos del trastorno de juego del DSM – 5⁷⁰.

El trastorno de juego suele coexistir con otros trastornos psiquiátricos en la mayor parte de las ocasiones, siendo los trastornos del ánimo, la ansiedad y el consumo de sustancias los más frecuentes⁸². El *National Comorbidity Survey Replication* fue un estudio que incluyó 9282 pacientes mayores de edad de habla inglesa a los que se realizó una encuesta sobre juego patológico y sus posibles comorbilidades (ver Figura 6). En este estudio se observó que el 38,6% de los pacientes con trastorno de juego presentaban o habían presentado trastorno depresivo mayor, y el 60,3% habían presentado algún tipo de trastorno de ansiedad⁸⁴.

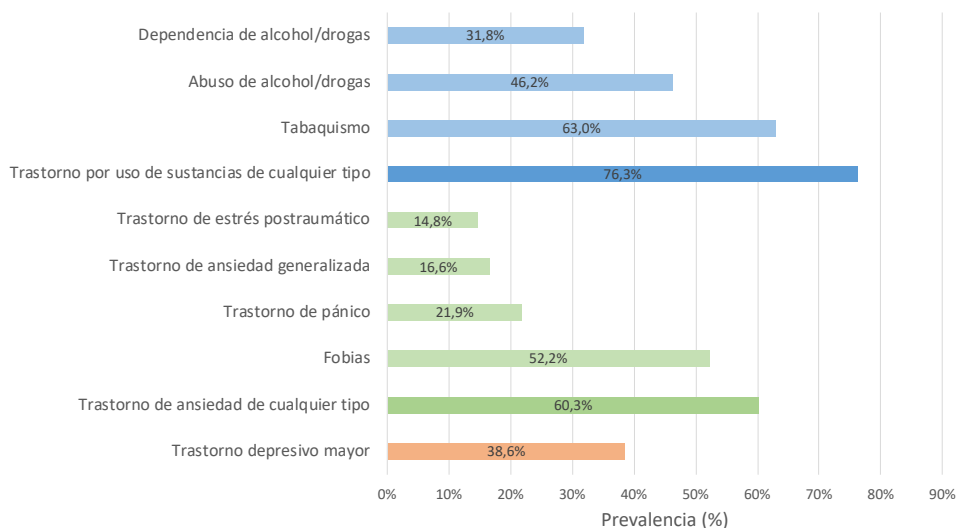


Figura 6. Comorbilidades psiquiátricas en el trastorno de juego en la población general. Datos obtenidos del *National Comorbidity Survey Replication*. Figura adaptada de *Potenza et al. Nat Rev Dis Primers. 2019 Jul 25;5(1):51*⁸².

1.3.3. EPIDEMIOLOGÍA DEL TRASTORNO DE CONTROL DE IMPULSOS EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

La prevalencia de TCI en la EP es superior a la población general, si bien su cifra es muy variable y oscila de forma notable en los distintos estudios en función del tipo de muestra, la metodología utilizada y los criterios de definición empleados^{59,62,85}. Un análisis longitudinal reciente publicado en 2018, estima una incidencia acumulada de TCI del 46 % en pacientes con EP tras cinco años seguimiento⁸⁶. En el estudio DOMINION, trabajo multicéntrico y transversal que incluyó el mayor número de pacientes con EP y TCI hasta la fecha, se detectó una prevalencia del 14 % en pacientes con EP en tratamiento dopaminérgico y concretamente del 17 % en pacientes tratados con AD. En cuanto a la distribución de los diferentes TCI, se observó trastorno de juego en el 5% de los casos, hipersexualidad en el 3,5 % de los casos, compras compulsivas en el 5,7 % de los casos e ingesta patológica en el 4,3 % de los casos. Además, es habitual que coexistan más de un tipo de TCI en el mismo paciente, aunque con frecuencia predomina un comportamiento. En el estudio DOMINION se detectó la coexistencia de dos o más TCI en el 3,9 % de los pacientes^{47,62}. La prevalencia de otros comportamientos compulsivos relacionados con el TCI ha sido menos estudiada que el TCI y su estimación es variable y poco uniforme en los estudios disponibles hasta la fecha. La prevalencia de *punding* varía entre un 1,4 a un 14 % en función del estudio, mientras que la de SDD se sitúa en torno al 4 % según algunos estudios^{72,87}. La falta de criterios diagnósticos definidos para la identificación de muchos de estos trastornos compulsivos puede justificar la dificultad para estimar su prevalencia real⁵⁹.

1.3.4. FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DEL TRASTORNO DE CONTROL DE IMPULSOS

La etiología del TCI en la EP no es del todo conocida hasta la fecha, si bien su desarrollo parece estar condicionado por una vulnerabilidad biológica individual a la que se suma el efecto farmacológico de la terapia de sustitución dopaminérgica. A lo largo de las últimas dos décadas se han identificado una serie de factores demográficos y clínicos, rasgos de personalidad previa, comorbilidad psiquiátrica y factores asociados a la propia EP y su abordaje, que parecen relacionarse con la aparición de TCI. En los últimos años el desarrollo en técnicas de imagen avanzada y la mejora en el acceso a estudios genéticos han permitido la identificación de factores novedosos que podrían estar relacionados con el desarrollo de TCI y que han supuesto un avance en el conocimiento de las bases fisiopatológicas de este complejo trastorno (ver Figura 7)⁵⁹.

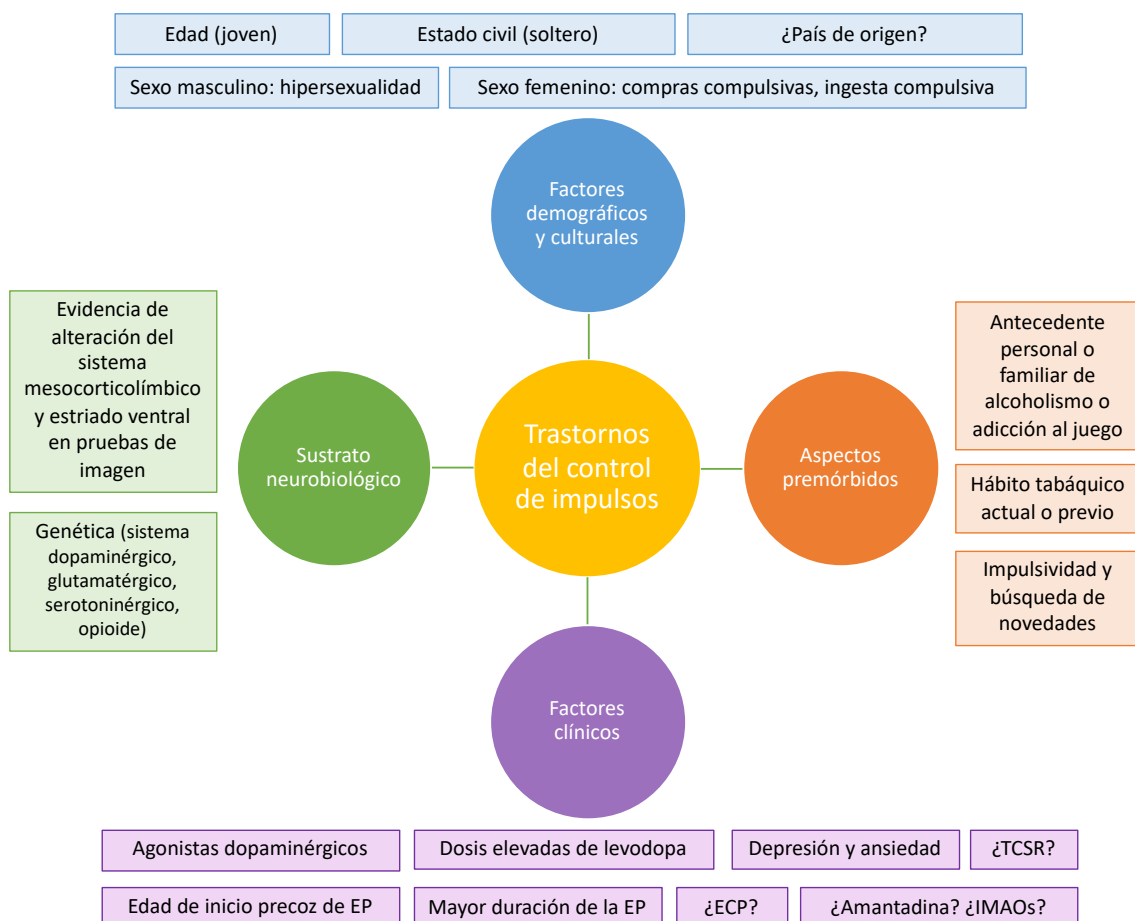


Figura 7. Factores de riesgo para el desarrollo de TCI y otros comportamientos relacionados en la EP. *Adaptado de Weintraub et al. 2017*⁵⁹.

A continuación se desarrollan los principales factores de riesgo vinculados al desarrollo de TCI:

1.3.4.1. FACTORES DEMOGRÁFICOS Y CULTURALES

Varios estudios han mostrado que el TCI es más frecuente en el sexo masculino que en el femenino. Ejemplo de ello es que en el estudio DOMINION el 64% de los pacientes con TCI eran varones. Dado que la prevalencia de EP es mayor en hombres que en mujeres, es difícil precisar si el sexo masculino es un factor de riesgo para el desarrollo de TCI o es consecuencia de la distribución de sexos en la EP. Además, el tipo de TCI parece estar condicionado por el sexo del paciente, de manera que la hipersexualidad es más frecuente en los hombres, mientras que la ingesta compulsiva y las compras compulsivas son más frecuentes en las mujeres, lo que pone de manifiesto la influencia biológica y cultural en el desarrollo de TCI^{62,65}.

Los pacientes más jóvenes tienen mayor riesgo de desarrollo de TCI, en parte probablemente asociado al mayor uso de AD en este grupo de edad. El estado civil soltero se ha relacionado con mayor riesgo de desarrollo de TCI. Del mismo modo, podrían existir diferencias dependientes de factores culturales y país de origen de los pacientes. Ejemplo de ello es que en algunos estudios realizados en India, donde existe una escasa cultura de juego y éste está restringido, la prevalencia de trastorno de juego es muy baja en comparación con lo que ocurre en occidente. Este hallazgo, sin embargo, no se reproduce en otros estudios, en los que se ha comunicado de forma inconsistente una prevalencia de TCI igual o superior en culturas asiáticas en comparación con occidente⁸⁸.

1.3.4.2. FACTORES RELACIONADOS CON LA PERSONALIDAD Y LA CONDUCTA

La impulsividad y una personalidad previa caracterizada por el interés en la búsqueda de novedades están relacionadas con el riesgo de desarrollo de TCI, según se muestra en varios estudios^{59,89}. Otros factores relacionados con el desarrollo de TCI son el antecedente personal actual o pasado de tabaquismo y los antecedentes personales o familiares de alcoholismo o trastorno de juego⁵⁹. El consumo de cafeína se ha asociado en algunos estudios con mayor riesgo de TCI⁹⁰. La historia personal o familiar de trastorno por abuso de sustancias y los rasgos impulsivos de la personalidad se han asociado con el desarrollo de SDD⁹¹.

1.3.4.3. COMORBILIDAD PSIQUIÁTRICA

La depresión es un síntoma frecuente en la EP, presente en hasta el 30-35 % de los pacientes⁴¹. Con frecuencia, la depresión se inicia antes que los síntomas motores y por tanto antes del diagnóstico de la EP, e incluso puede ser en ocasiones el síntoma inicial de la enfermedad. A lo largo del curso de la enfermedad, la prevalencia de depresión aumenta hasta afectar aproximadamente al 60 % de los pacientes con EP avanzada^{49,92}. Diversos estudios transversales muestran que la presencia de depresión, tanto como antecedente personal como detectada mediante escalas clínicas, podría relacionarse con la presencia de TCI. La relación entre el grado de depresión y la severidad del TCI no es un hallazgo consistente en estos estudios^{91,93,94}.

La ansiedad es también un síntoma frecuente en la etapa premotora de la EP, aunque puede aparecer en cualquier fase de la enfermedad⁹⁵. La forma más frecuente de manifestación es en forma de trastorno de ansiedad generalizada, aunque también puede presentarse como ataques de pánico, agorafobia o fobia social. Con frecuencia, la ansiedad coexiste junto a la depresión y, a diferencia de esta última, su prevalencia suele ser más estable a lo largo del curso de la enfermedad⁹¹.

La apatía se manifiesta como una reducción en el interés por el entorno personal y social, una pérdida de motivación para la realización de actividades habituales o novedosas y dificultad para el inicio de las acciones deseadas⁴⁹. Este síntoma se ha relacionado con un sistema de recompensa deficitario y conceptualmente representa el extremo opuesto al TCI. La apatía engloba tres subdominios diferenciados, que incluyen apatía emocional o afectiva relacionada con un sistema de recompensa deficiente, apatía cognitiva secundaria a la disfunción de funciones ejecutivas y apatía relacionada con un déficit de autoactivación⁹⁶. Cada uno de estos subdominios implica la disfunción de distintas áreas y pueden responder a diferentes tipos de terapia por lo que es importante reconocerlas. La prevalencia de apatía en la EP es elevada, y se estima que afecta aproximadamente al 35-40 % de los pacientes⁴⁹.

Con frecuencia la apatía se asocia con síntomas depresivos, sin embargo es posible la presencia de apatía de forma aislada hasta en el 18% de los pacientes⁹⁶. En este sentido cabe destacar que en la práctica clínica a menudo los síntomas de apatía, en especial aquellos relacionados con el dominio de apatía emocional o afectiva, son confundidos con síntomas depresivos por lo que es probable que la prevalencia real de este síntoma esté subestimada (ver

Figura 8). Recientemente se han propuesto unos criterios diagnósticos que permitirían la detección de apatía en EP asociada o no a depresión y deterioro cognitivo⁹⁶.

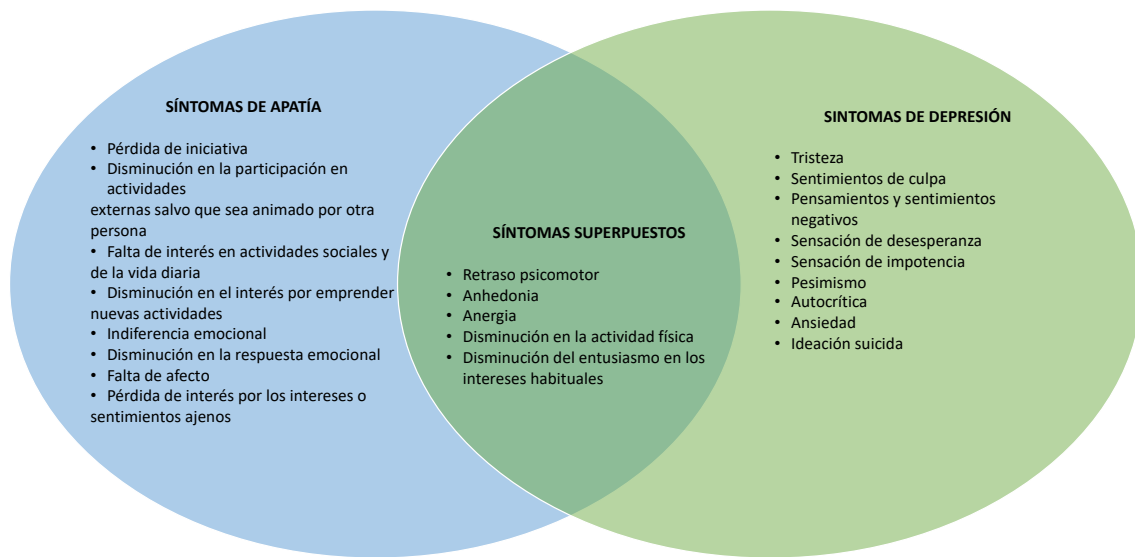


Figura 8. Diagnóstico diferencial de apatía y depresión. *Adaptación de Pagonabarraga et al. Lancet Neurol 2015; 14: 518–31*⁹⁶.

La apatía y el TCI se consideran clásicamente extremos opuestos dentro del espectro de la motivación (eje impulsividad-apatía)^{97,98}. Sin embargo, estudios recientes sugieren que la apatía y el TCI podrían tender a coexistir en el mismo paciente en la EP, lo que pone en duda la existencia del concepto de un eje motivacional con extremos independientes mediados por la respuesta a dopamina (ver Figura 9)^{99,100}.



Figura 9. Representación del eje teórico de la motivación (espectro apatía – impulsividad)

1.3.4.4. TRASTORNOS DEL SUEÑO

En los últimos años se han publicado algunos estudios que muestran una mayor prevalencia de trastornos del sueño en pacientes con EP y TCI entre los que se incluyen la somnolencia diurna, el sueño no reparador y en especial el TCSR¹⁰¹. El TCSR es una parasomnia caracterizada por la pérdida de la parálisis fisiológica del sueño REM y los pacientes que lo padecen suelen presentar sueños vívidos durante los cuales tienen comportamientos elaborados como conversar o moverse energicamente durante el sueño¹⁰². La Clasificación internacional de los trastornos del sueño (ICSD-3) establece los siguientes criterios para el diagnóstico de TCSR: “episodios repetidos de vocalización y/o comportamientos motores complejos durante el sueño, documentados mediante una polisomnografía que muestre sueño REM sin atonía o RSWA (del inglés *REM sleep without atonia*) o bien recogidos mediante historia clínica, que no puedan ser explicados por otro trastorno del sueño, trastorno mental, medicación o abuso de sustancias”¹⁰³. Si bien el diagnóstico de sospecha de este trastorno puede realizarse mediante criterios clínicos, el Grupo de estudio internacional de TCSR publicó recientemente una actualización de las guías diagnósticas en las que se establece que una video-polisomnografía que muestre RSWA o comportamientos motores durante el sueño REM es necesaria para un diagnóstico de confirmación^{104,105}.

Esta parasomnia tiene una prevalencia en torno al 1% en la población mayor de 60 años, aunque este número podría estar infraestimado puesto que en muchos casos los pacientes no solicitan atención médica por este motivo¹⁰⁶. Diversos estudios han mostrado que el TCSR en la mayor parte de los casos antecede al desarrollo de enfermedades neurodegenerativas, en especial sinucleinopatías entre las que se incluyen la EP, la demencia por cuerpos de Lewy y la AMS¹⁰⁷. Habitualmente el TCSR puede preceder al diagnóstico de la sinucleinopatía unos 10-15 años y su fisiopatología se ha relacionado con una neurodegeneración de las áreas pontinas y bulbares asociadas con el control de la atonía propia del sueño REM¹⁰⁸. Se estima que más del 60 % de los pacientes con EP presentan TCSR y actualmente es considerado uno de los síntomas prodrómicos más relevantes¹⁰⁹. Un estudio prospectivo reciente publicado en 2019 en el que se realiza el seguimiento de 1280 pacientes con TCSR idiopático, mostró un tasa de conversión a enfermedad neurodegenerativa del 6,3 % por año¹⁰⁶. En los casos en los que el TCSR se acompaña de otros hallazgos como hiposmia, demostración de la alteración en el transportador de dopamina por técnicas de imagen o alteración de la sustancia negra valorada por *doppler* transcraneal, el riesgo de desarrollo de sinucleinopatía es mayor¹⁰⁹.

Con respecto a la relación entre el TCSR y el desarrollo de TCI en la EP, esta posible asociación está adquiriendo un importante interés en los últimos años. Algunos estudios han mostrado que aquellos pacientes con EP y TCSR diagnosticado mediante criterios clínicos o mediante polisomnografía presentan con mayor frecuencia TCI, mientras que otros no han logrado demostrar esta relación, siendo a día de hoy una asociación controvertida^{110,111,112}.

1.3.4.5. FACTORES ASOCIADOS A LA ENFERMEDAD DE PARKINSON Y SU TRATAMIENTO

La edad de inicio precoz en la EP y una mayor duración de la enfermedad se han relacionado en múltiples estudios con un mayor riesgo de desarrollar TCI. En ambos casos esta asociación es independiente del mayor uso de medicación dopaminérgica en pacientes más jóvenes o con enfermedad más avanzada^{62,113}.

Sin embargo, en la última década ha cobrado interés el estudio de la importante influencia de los tratamientos sustitutivos dopaminérgicos en la aparición de conductas impulsivas. Entre ellos, la exposición a AD se ha asociado de forma independiente con el desarrollo de TCI en múltiples estudios constituyendo el factor de riesgo más relevante relacionado con el desarrollo de este trastorno^{47,67,114}. Como se desarrolló en apartados previos, el mayor estudio observacional realizado hasta la fecha estima que el 17% de los pacientes en tratamiento con AD desarrollan TCI, lo que supone un riesgo entre 2 y 3.5 veces mayor que en personas no expuestas a AD⁶². Otros trabajos estiman una prevalencia de TCI de hasta el 46% en pacientes con EP tratados con AD⁸⁶. Este resultado ha sido reafirmado de forma clara en múltiples estudios posteriores, de manera que en la actualidad el TCI está considerado un efecto adverso de la terapia de sustitución dopaminérgica y no un síntoma no-motor propio de la EP. Los AD no ergóticos son el factor de riesgo más importante para el desarrollo de TCI en la EP. Su selectividad por los receptores D2 y D3 localizados en el circuito mesocorticolímbico pueden explicar la fisiopatología que subyace al desarrollo de esta complicación⁵⁹. Algunos trabajos de investigación han mostrado una posible relación entre la dosis de AD y el desarrollo de TCI. Sin embargo, esta relación no ha sido demostrada en los grandes estudios transversales. Aunque algunos trabajos sugieren que el tipo de agonista puede estar implicado en el riesgo de desarrollo de TCI confiriendo a pramipexol, un AD con una elevada afinidad por los receptores D3, un riesgo mayor¹¹⁵, esta relación no ha sido confirmada en estudios posteriores. En el estudio DOMINION la prevalencia de TCI fue similar en pacientes tratados con pramipexol y ropinirol (17,7 % y 15,5 % de forma respectiva)⁶². Por último, existen publicaciones que sugieren que la administración de formulaciones orales de liberación prolongada y las

formulaciones subcutáneas se relacionan con una menor prevalencia de TCI, aunque estos datos no han sido demostrado en estudios prospectivos y controlados^{59,116,117}.

El uso de levodopa a dosis elevadas, amantadina e IMAO-B, también se ha relacionado con el desarrollo de TCI, aunque con un riesgo marcadamente menor que los AD⁴⁷. Concretamente, el SDD se ha relacionado especialmente con la estimulación dopaminérgica de elevada potencia y de acción corta, como la administración de dosis altas de levodopa y apomorfina subcutánea^{59,75,76}. El tratamiento con infusión continua de levodopa-carbidopa intestinal se ha relacionado en algunos estudios con una menor probabilidad de presentar TCI en comparación con el tratamiento oral¹¹⁸. Sin embargo, para poder confirmar esta asociación son necesarias más investigaciones.

La relación entre la ECP y el desarrollo de TCI es controvertida. El NST constituye la diana terapéutica más habitual en la EP. Este núcleo está implicado en el circuito motor cortico-subcortical pero también forma parte del circuito límbico, lo que conlleva que su estimulación pueda acarrear cambios no sólo a nivel motor sino también en la conducta, motivación y estado de ánimo. Algunos estudios han publicado series de casos en los que el TCI era causado o exacerbado por la ECP¹¹⁹. Sin embargo, la mayor parte de las investigaciones realizadas hasta ahora apoyan que la ECP se asocia a una mejoría de los síntomas de TCI, gracias a que permite una reducción importante en el tratamiento dopaminérgico, concretamente los AD^{113,120,121}.

1.3.4.6. FACTORES GENÉTICOS

En la población general se ha observado a través de estudios familiares y en gemelos que los factores genéticos tienen una importante influencia en el desarrollo de adicción a sustancias y al juego⁸². Varios trabajos de investigación han detectado que determinados polimorfismos relacionados con los sistemas monoaminérgico, glutamatérgico y opioide se relacionan con el desarrollo de adicciones e impulsividad en la población general¹²². En cuanto a la EP, en el año 2016 un estudio publicado por Kraemmer y col. en el que se incluyeron 276 pacientes con EP en los que se analizaron 13 genes candidatos determinó que los genotipos OPRK1 (gen del receptor opioide kappa humano), HTR2A (gen del receptor de 5-hidroxitriptamina) y DDC (gen de la dopa descarboxilasa) fueron los que se asociaron con más fuerza al desarrollo de TCI. Este mismo trabajo observó una heredabilidad para el desarrollo de TCI del 57%¹²³.

Un estudio multicéntrico reciente en el que participaron 5.770 pacientes con EP a los que se les realizó un estudio de asociación del genoma completo (*GWAS, del inglés genome-wide association study*) propone una herramienta de predicción clínico-genética de riesgo de TCI en la que se incluyen siete variables clínicas y dos polimorfismos de nucleótido único o *single nucleotide polymorphism (SNPs)*, obteniendo un área bajo la curva en la curva ROC de 0.75¹²⁴. Otro trabajo reciente realizado en España, que incluyó 353 pacientes con EP y en el que se estudiaron 21 variantes genéticas relacionadas con los sistemas de neurotransmisión dopaminérgico, serotoninérgico, glutamatérgico y opioide, observó una asociación entre TCI y la presencia de polimorfismos en el gen de la DDC. La estimación de la probabilidad de desarrollo de TCI es mayor si además de la determinación de SNP se añaden parámetros clínicos de riesgo¹²⁵. Por tanto, en ambos estudios se concluye que la combinación de parámetros clínicos de riesgo y variables genéticas puede ayudar a identificar pacientes de riesgo.

Con respecto a la EP genéticamente determinada, disponemos de un escaso soporte bibliográfico que analice la prevalencia del TCI en las variantes genéticas más frecuentes en comparación con la EP esporádica. Algunos estudios muestran que los pacientes con mutaciones en el gen GBA, factor predisponente genético más relevante para padecer EP, presentan una mayor predisposición al desarrollo de trastornos cognitivos y psiquiátricos, incluyendo alucinaciones y TCI^{126,127}. En cuanto a la EP asociada a mutaciones en el gen LRRK2, ésta presenta un fenotipo similar al de la EP esporádica, en el los síntomas cognitivos y neuropsiquiátricos se presentan con una frecuencia similar o incluso inferior^{11,128,129}, aunque existen algunos estudios en los que se ha observado una mayor proporción de TCI en estos pacientes¹³⁰. Tampoco se ha observado una mayor predisposición al desarrollo de TCI en la EP asociada a mutaciones en el gen de la parkina en la mayor parte de los estudios^{129,131}.

1.3.5. FISIOPATOLOGÍA DEL TRASTORNO DEL CONTROL DE IMPULSOS

1.3.5.1. LA VÍA DOPAMINÉRGICA

A pesar de que la fisiopatología del TCI es compleja y a día de hoy no totalmente conocida, el avance en técnicas de imagen morfológica y funcional y los estudios de conectividad cerebral han permitido en los últimos años una aproximación al conocimiento del origen de estos trastornos. La disfunción de la vía dopaminérgica en los ganglios basales y sus proyecciones hacia el sistema límbico y áreas corticales predominantemente del lóbulo frontal tiene un papel fundamental en la alteración del sistema de recompensa y el desarrollo de adicciones¹³². En la actualidad se sitúa al circuito mesocorticolímbico como centro explicativo de la fisiopatología del TCI. Entre las áreas cerebrales más relevantes del circuito mesocorticolímbico se incluyen la corteza orbitofrontal, la corteza prefrontal, el estriado ventral (en particular el núcleo *accumbens*), la amígdala y los núcleos dorsomedial y anterior del tálamo (ver Figura 10)^{59,133}.

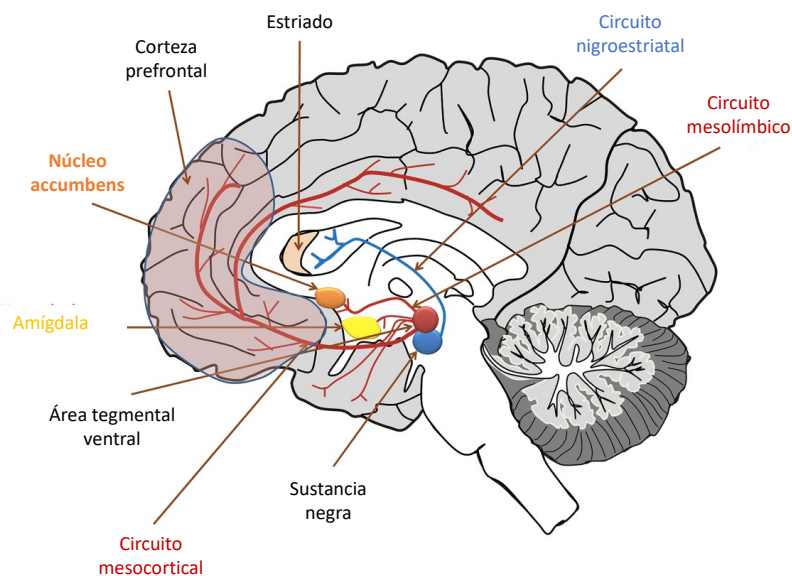


Figura 10. Áreas cerebrales implicadas en el desarrollo de TCI. Adaptación de Latella et al. 2019.¹³⁴

La vía dopaminérgica tiene su origen en la pcSN y el área tegmental ventral (ATV), fuentes principales de dopamina a nivel cerebral. Existen tres vías dopaminérgicas fundamentales que surgen de la pcSN y ATV: vía nigroestriada, vía mesolímbica y vía mesocortical. Por su interrelación estas dos últimas vías se agrupan habitualmente dentro del término circuito mesocorticolímbico:

- La **vía nigroestriada** se origina en las neuronas dopaminérgicas de la zona más ventral de la pcSN e inerva el estriado dorsal y en especial el núcleo putamen que proyecta sus conexiones sobre el tálamo y la corteza motora, en especial sobre la corteza motora primaria y la corteza premotora²⁰. A su vez la corteza cerebral motora presenta conexiones con el estriado dorsal formando por tanto un circuito córtico-estriado-tálamo-cortical, que constituye el **circuito motor** esencial de los ganglios basales, implicado en el aprendizaje de acciones motoras voluntarias y en la planificación, control y ejecución automática de las planificaciones motoras aprendidas¹⁹. Este circuito motor de los ganglios basales regulado a través de la vía directa (excitatoria) e indirecta (inhibitoria) se explica con mayor detalle en el apartado 1.1.3 referente a la fisiopatología de la EP.
- La **vía mesolímbica** se inicia en las neuronas más dorsales de la pcSN y se proyecta sobre el estriado ventral y en particular sobre el núcleo *accumbens*, centro fundamental del sistema de recompensa⁵⁹. Esta vía presenta conexiones con la amígdala, el hipocampo, la corteza prefrontal ventromedial, la corteza orbitofrontal medial, y la corteza cingulada anterior constituyendo el **circuito límbico** (emocional) de los ganglios basales, implicado fundamentalmente en el desarrollo de respuestas condicionadas por recompensa y el procesamiento emocional. Este circuito tiene un papel fundamental en el desarrollo de TCI y comportamientos compulsivos¹³⁵.
- La vía **mesocortical** se inicia en el ATV y conecta el núcleo caudado con la corteza prefrontal dorsolateral y la corteza orbitofrontal lateral conformando el **circuito asociativo (cognitivo)** de los ganglios basales implicado en funciones cognitivas como el control de la atención, la memoria de trabajo, la toma de decisiones o la planificación⁵⁹.

Las neuronas dopaminérgicas ventrales de la pcSN y ATV se proyectan fundamentalmente sobre el estriado dorsal (circuito motor de los ganglios basales), mientras que las neuronas dopaminérgicas dorsales se proyectan especialmente sobre áreas corticales, límbicas y sobre el estriado ventral (circuitos asociativo y límbico de los ganglios basales) y, en menor medida, sobre áreas del estriado dorsal. Puesto que la pérdida de síntesis de dopamina que se produce en la EP se origina inicialmente en la región más ventral de la pcSN, la vía nigroestriada y por tanto el circuito motor se afectan en mayor medida en comparación con la vía mesocorticolímbica, dando lugar a que los síntomas motores típicos de la EP prevalezcan sobre los síntomas cognitivos o conductuales¹³⁶ (ver Figura 11).

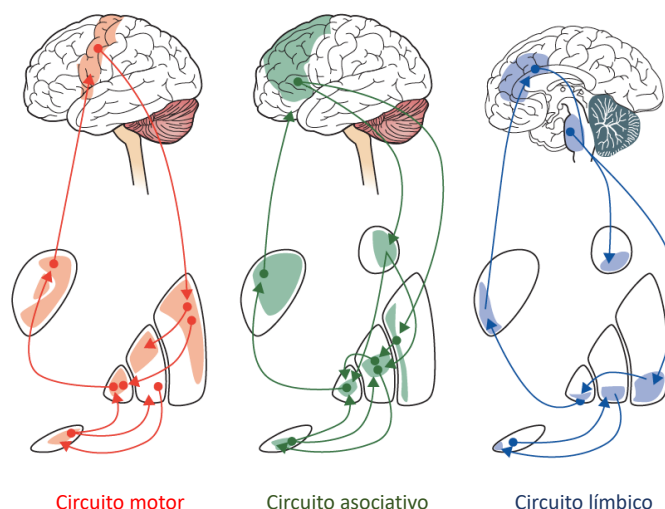


Figura 11. Esquema de los principales circuitos de los ganglios basales. Adaptación de Obeso et al. 2014¹³⁶.

ALTERACIÓN DEL SISTEMA DE RECOMPENSA

El circuito mesocorticolímbico es el centro regulador del sistema de recompensa y su correcto funcionamiento permite el desarrollo de respuestas adaptativas ante un estímulo con el fin de aumentar las posibilidades de obtener una recompensa y evitar un castigo. La estimulación dopaminérgica en este circuito está implicada en el aprendizaje de las posibles consecuencias asociadas a un estímulo indicando las diferencias entre la recompensa esperada y la recibida. Además, regula la respuesta conductual ante la repetición de este mismo estímulo favoreciendo las conductas asociadas a consecuencias positivas y evitando la repetición de comportamientos que desembocan en consecuencias negativas¹³³.

El aprendizaje tras la obtención de un resultado positivo ligado a un estímulo de recompensa se genera mediante una liberación física de dopamina desde el ATV/pcSN hacia el estriado ventral y en especial hacia el núcleo *accumbens*, que tiene lugar durante la participación en el comportamiento relacionado con la recompensa y tras recibir el resultado positivo¹³⁷. De este modo se produce un estado hiperdopaminérgico en el estriado ventral que se traduce en una respuesta emocional positiva. Por tanto, la liberación física de dopamina actúa como una señal de incentivo que se manifiesta como una expectativa positiva de recompensa y favorece la participación en el comportamiento. Con la repetición de este estímulo se genera un hábito. El aprendizaje tras la obtención de un resultado negativo o aprendizaje por *feedback* negativo se genera mediante la pausa de la liberación física de dopamina. La medicación dopaminérgica podría evitar esta pausa alterando el aprendizaje adaptativo tras la obtención de resultados

negativos. Las proyecciones desde el ATV y pcSN hacia el estriado dorsal están implicadas en la génesis de los comportamientos compulsivos (ver Figura 12).

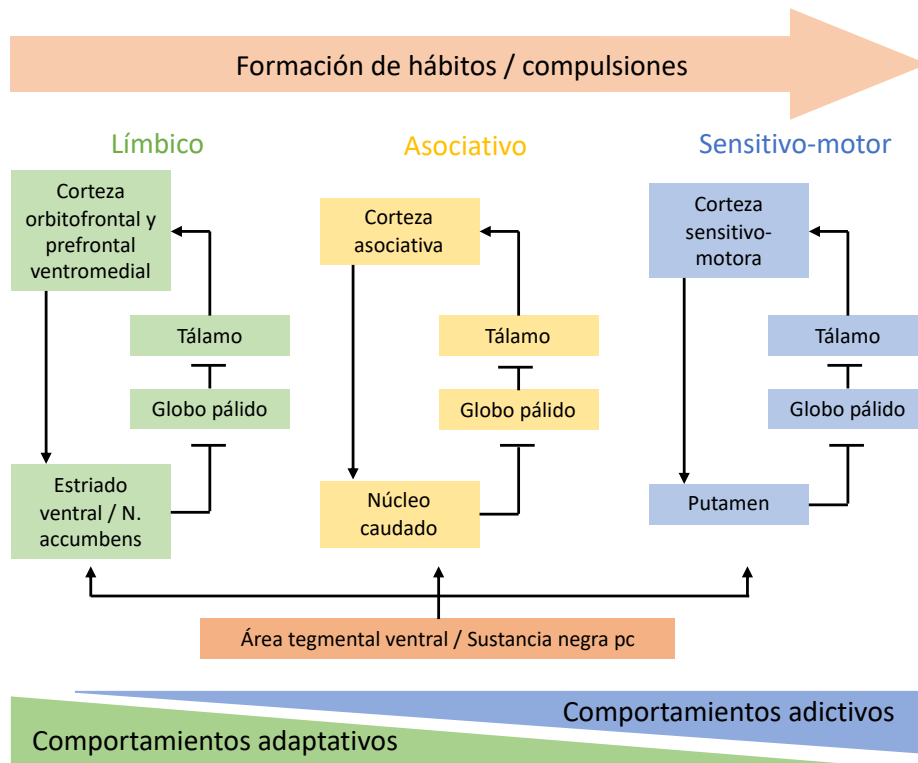


Figura 12. Vías corticoestriatales implicadas en la formación de hábitos y compulsiones. Los colores representan los circuitos implicados en el desarrollo de comportamientos motivacionales: en verde el circuito límbico, en amarillo circuito asociativo y en azul el circuito sensitivo-motor. La flecha naranja en la parte superior representa el cambio en la implicación de cada uno de estos circuitos a medida que el comportamiento es más habitual o compulsivo. *Adaptación de Biochem Pharmacol 2008;75(1):63-75¹³³.*

HIPÓTESIS DE LA SOBRESTIMULACIÓN DOPAMINÉRGICA

Los pacientes con EP que desarrollan TCI se caracterizan por presentar una sensibilidad aumentada ante estímulos asociados a recompensa y tienden a infraestimar las consecuencias negativas, lo que favorece el desarrollo de adicciones comportamentales. En la actualidad la hipótesis más aceptada para explicar la aparición de TCI en la EP es la que considera que aparecen como consecuencia de la interacción del tratamiento sustitutivo dopaminérgico y la degeneración neuronal asimétrica del estriado en la EP, con una mayor afectación del estriado dorsal (motor) y menor del estriado ventral (sistema de recompensa). De este modo, el tratamiento de estimulación dopaminérgica dirigido a reemplazar el déficit de dopamina a nivel del estriado dorsal y por tanto aliviar los síntomas motores propios de la EP produciría una

“sobreestimulación dopaminérgica” en un estriado ventral más preservado, dando lugar al desarrollo de conductas adictivas y comportamientos compulsivos¹³⁸. Mientras que los receptores de dopamina D1 y D2 se localizan preferente en el estriado dorsal donde están implicados predominantemente en la función motora, los receptores de tipo D3 se expresan preferentemente en el estriado ventral. Los AD producen una mayor activación de los receptores D3 (mayor ratio D3:D2 y D3:D1) en comparación con la levodopa, por lo que se considera que este grupo de fármacos podría “sobre-estimular” el sistema de recompensa de una forma desproporcionada produciendo conductas adictivas⁵⁹.

1.3.5.2. ESTUDIOS DE MEDICINA NUCLEAR

Durante los últimos años el desarrollo en técnicas de imagen metabólica mediante estudios de medicina nuclear ha permitido profundizar en la fisiopatología del TCI. Concretamente estudios de PET con [11C]-raclopride han servido para apoyar la hipótesis de sobreestimulación dopaminérgica. El marcador [11C]-raclopride es una molécula que presenta afinidad por los receptores tipo D2 del estriado por lo que permite el estudio de la vía dopaminérgica a nivel postsináptico. Algunos trabajos de investigación han demostrado que los pacientes con EP y TCI tienen una menor capacidad de unión de [11C]-raclopride en los receptores D2 postsinápticos, lo que determina que los pacientes con EP y TCI presenten una menor densidad de receptores postsinápticos tipo D2 o bien un aumento en la disponibilidad de dopamina a nivel sináptico que condicionaría una mayor saturación de los receptores¹³⁹.

En un estudio publicado por O`Sullivan y col.¹⁴⁰ se incluyeron 18 pacientes con EP con y sin TCI a los cuales se les realizó un PET con [11C]-raclopride en situación basal, tras la exposición a un estímulo neutro y tras la exposición a un estímulo relacionado con recompensa. No se observaron diferencias en la disponibilidad de receptores D2 en situación basal ni tras la administración de levodopa acompañada de exposición a un estímulo neutro entre los dos grupos. Sin embargo, tras la administración de levodopa acompañada de exposición a un estímulo visual de recompensa, se observó que el grupo con EP y TCI presentaba una mayor reducción en la capacidad de unión del radiotrazador en el estriado ventral en comparación con la exposición a un estímulo neutro (ver Figura 13). Por tanto, este estudio concluye que los pacientes con EP y TCI presentan una mayor respuesta dopaminérgica en el estriado ventral tras la exposición a estímulos relacionados con recompensa¹⁴⁰.

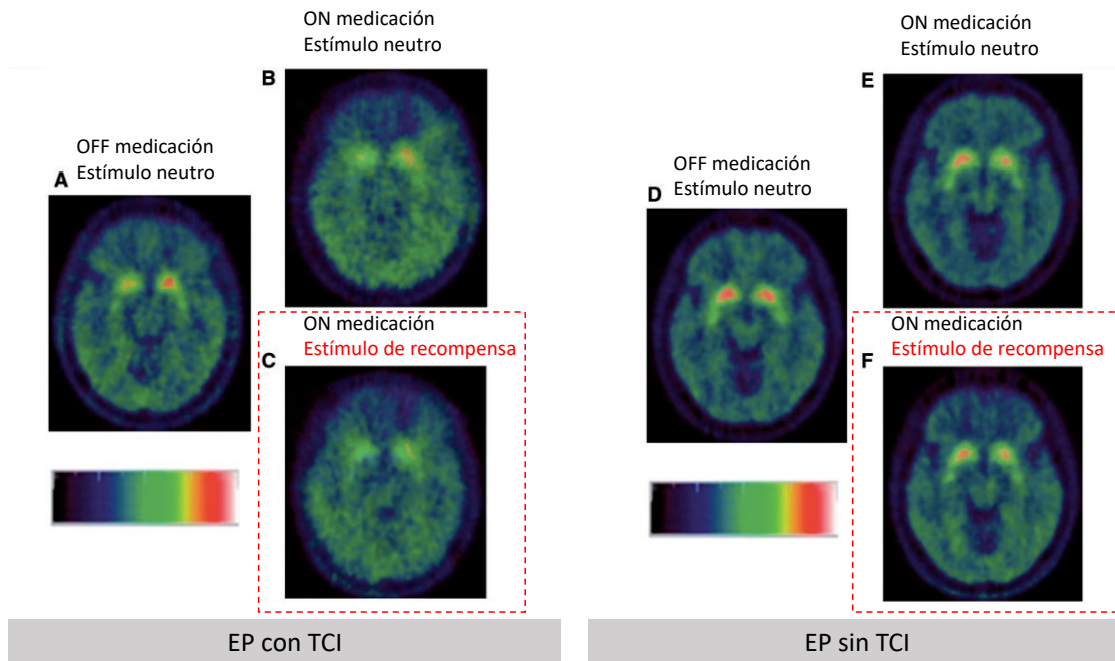


Figura 13. Cambios representativos en la unión de [11C]-raclopride a los receptores D2 postsinápticos en pacientes con EP. La figura A muestra pacientes con EP y TCI, *off* medicación, tras la exposición a un estímulo neutral. La figura B muestra paciente con EP y TCI, *on* medicación, tras la exposición a estímulo neutral. La figura C representa paciente con EP y TCI, *on* medicación, tras exposición a estímulo de recompensa. La figura D muestra paciente con EP sin TCI (control), *off* medicación, tras exposición a estímulo neutral. La figura E muestra paciente con EP sin TCI (control), *on* medicación, tras exposición a estímulo neutral. La figura F muestra paciente con EP sin TCI (control), *on* medicación, tras estímulo relacionado con recompensa. *Adaptación de O,Sullivan et al. Brain 2011: 134; 969–978*¹⁴⁰

Sin embargo, los resultados de otros estudios de imagen molecular parecen sugerir que la fisiopatología del TCI podría ser más compleja. El recambio de dopamina está regulado fundamentalmente por la proteína transportadora de dopamina (DAT). Los estudios de medicina nuclear realizados mediante SPECT I23I-ioflupano (DatSCAN) permiten analizar la funcionalidad de la vía dopaminérgica a nivel presináptico.

Un estudio transversal realizado por Cilia y col. que incluyó 8 pacientes con EP y TCI, 21 pacientes con EP sin TCI y 14 controles sanos a los que se les realizó DAT SCAN concluyó que los pacientes con EP y TCI presentaban una menor expresión de DAT a nivel presináptico en el estriado ventral¹⁴¹.

Posteriormente, un estudio de diseño prospectivo realizado con 123I-ioflupano (DatSCAN) muestra que aquellos pacientes con EP *de novo* que en el seguimiento desarrollaron TCI presentaban una reducción del DAT significativamente mayor en el estriado ventral derecho, estriado anterior dorsal y putamen posterior antes del inicio de terapias de sustitución dopaminérgica¹⁴². En este estudio la gravedad del TCI en el seguimiento se correlacionó de forma inversa con la expresión de DAT en el estudio inicial. Además, existen trabajos de investigación realizados en población general que observaron una menor disponibilidad de DAT en pacientes jóvenes que desarrollan adicción a internet. Los autores de estos estudios sugieren que una densidad reducida de DAT a nivel presináptico en el estriado ventral se relaciona con una mayor probabilidad de desarrollo de TCI en pacientes con EP en tratamiento con terapias sustitutivas dopaminérgicas, lo que podría significar el hallazgo de un nuevo biomarcador para la detección de pacientes susceptibles de desarrollar estas complicaciones.

En base a estos resultados es difícil determinar si la predisposición a desarrollar conductas adictivas en pacientes con EP viene condicionada por una menor disponibilidad funcional de DAT a nivel presináptico o una reducción en la capacidad de síntesis de dopamina en el estriado ventral mediada por una posible disminución de neuronas dopaminérgicas.

Para resolver esta cuestión un estudio reciente publicado por Hammes y col. en 2019¹⁴³ utilizó PET con 18F-DOPA para analizar la capacidad de síntesis presináptica de dopamina en pacientes con EP y TCI (ver Figura 14). En este trabajo se observó que aquellos pacientes con menor capacidad de producción presináptica de dopamina en el estriado ventral presentaban una mayor gravedad del TCI. Por tanto, los autores concluyen que una reducción en las proyecciones presinápticas de dopamina del estriado ventral se relaciona con una mayor probabilidad de padecer TCI. Esta reducción en la síntesis de dopamina podría estar relacionada con la neurodegeneración propia de la EP o bien con una predisposición constitucional propia del individuo, teniendo en cuenta la demostración de la existencia de una menor disponibilidad de DAT en sujetos sanos con adicciones comportamentales¹⁴³.

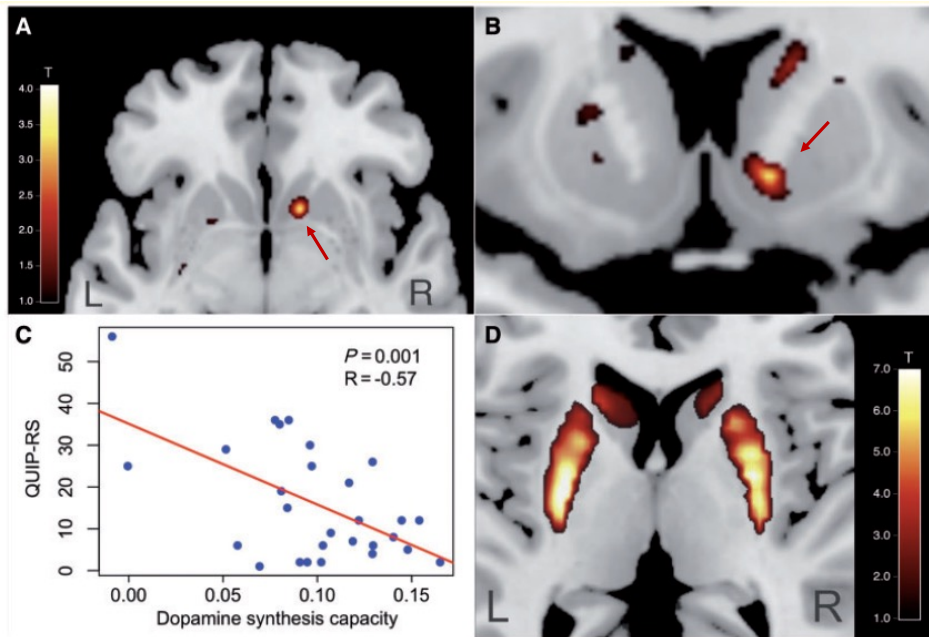


Figura 14. Relación entre la capacidad de síntesis de dopamina y la severidad de TCI. (A) y (B) Correlación negativa entre la puntuación en la escala QUIP-RS y la capacidad de síntesis de dopamina en el grupo con EP y QUIP-RS > 0. (C) Correlación entre la puntuación en la escala QUIP-RS y la capacidad de síntesis de dopamina en el grupo de pacientes con EP. (D) Diferencia en la capacidad de síntesis de dopamina entre todos los pacientes control y todos los pacientes con EP. Adaptación de Hammes et al. *Brain* 2019; 142; 733–743¹⁴³.

De forma resumida, los pacientes con EP y TCI en comparación con aquellos sin TCI presentan una menor disponibilidad de receptores postsinápticos tipo D2 en el estriado ventral según hallazgos obtenidos mediante PET con [11C]-raclopride, una menor densidad de DAT a nivel presináptico según los hallazgos de estudios realizados mediante SPECT I23I-ioflupano y una menor capacidad de síntesis de dopamina en el estriado ventral según trabajos realizados con PET con 18F-DOPA¹⁴⁰⁻¹⁴³.

1.3.5.3. ESTUDIOS DE RESONANCIA MAGNÉTICA

Existen algunos estudios de neuroimagen estructural o morfométrica realizados con RM cerebral en pacientes con EP y TCI que permiten analizar las diferencias en el grosor cortical en distintas áreas relacionadas con la aparición de TCI y realizar estudios volumétricos de regiones subcorticales. Un trabajo retrospectivo realizado por Biundo y col. en 2015¹⁴⁴ que incluyó 58 pacientes con EP y TCI, 52 pacientes con EP sin TCI y 33 controles sanos a los que se les realizó una RM cerebral 1.5 T determinó que aquellos pacientes con EP y TCI presentaban mayor adelgazamiento cortical en la región orbitofrontal superior derecha, frontorostral medial izquierda y frontocaudal medial bilateral, todas ellas estructuras relacionadas con el circuito

frontoestriatal. Además se observó una reducción en el volumen del núcleo *accumbens* derecho y un aumento de volumen en la amígdala izquierda (ver Figura 15)¹⁴⁴. Existen otros estudios de imagen estructural aunque los resultados son heterogéneos y de difícil interpretación dada la abundancia de factores de confusión como el efecto de la propia EP en la atrofia cerebral en función de la edad y la duración de la enfermedad.

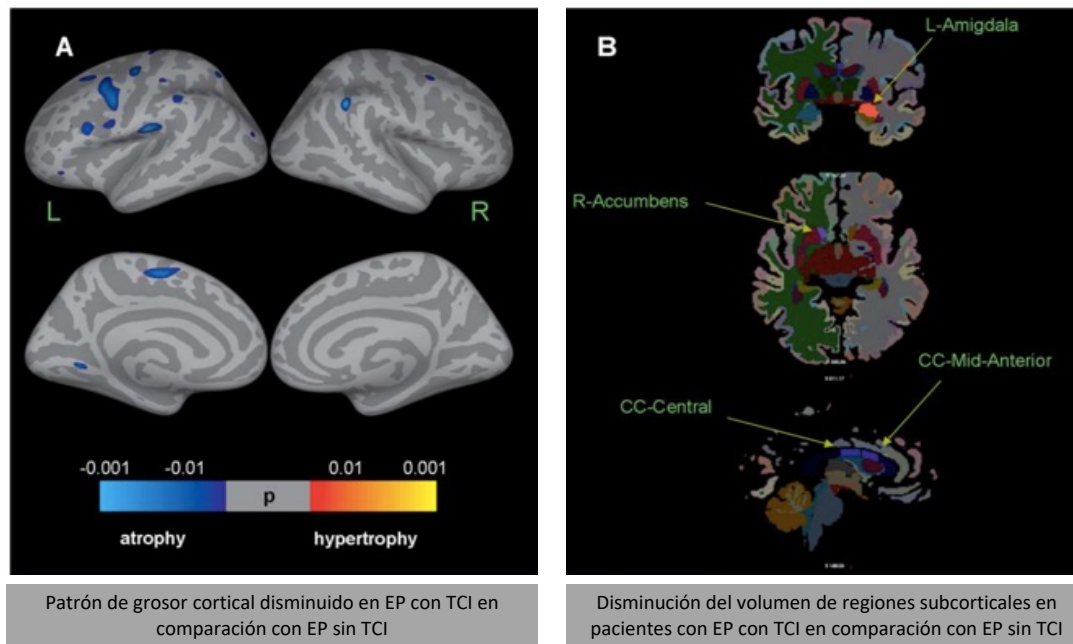


Figura 15. Patrón de adelgazamiento cortical y volumen subcortical en pacientes co EP y TCI (A) Patrón de grosor cortical disminuido en pacientes con EP con TCI en la región orbitofrontal superior derecha, fronto-rostral medial izquierda y fronto-caudal medial bilateral. (B) Disminución del volumen en amígdala izquierda, núcleo *accumbens* derecho, cuerpo calloso central y cuerpo calloso anterior. *Adaptación de Biundo et al. Mov Disord 2015 Apr 15;30(5):688-9*¹⁴⁴.

Los estudios de imagen funcional realizados con RM cerebral en estado de reposo y tras test de activación proporcionan información sobre la conectividad funcional cerebral. En personas sanas, el estudio de conectividad cerebral en estado de reposo mediante RM ha permitido identificar la existencia de redes funcionales a gran escala que interactúan dinámicamente¹⁴⁵. Estas redes funcionales sirven de base fisiológica para explicar las zonas de activación cerebral durante la realización de tareas. La red neuronal por defecto (*default mode network*) hace referencia a la actividad cerebral durante el reposo e incluye estructuras como la corteza cingulada posterior, la corteza medial prefrontal o la corteza parietal inferior. Esta red se activa cuando el individuo se encuentra focalizado en procesos mentales internos o autorreferenciales como el vagabundeo mental, el recuerdo de sucesos autobiográficos o la

imaginación del futuro.¹⁴⁶ De forma contraria la red ejecutiva central (*central executive network*) se activa cuando el individuo se encuentra focalizado en procesos mentales externos. La *saliency network* incluye estructuras como la ínsula anterior y la corteza cingulada anterior y, a pesar de que su función no es del todo conocida, interviene en la integración de estímulos sensoriales y emocionales y tiene un papel modulador a nivel cognitivo en el proceso de cambio de la activación de la red neuronal por defecto a la red ejecutiva central¹⁴⁵.

Durante los últimos años se han realizado numerosos estudios de RM funcional para el análisis de la conectividad cerebral en pacientes con EP y TCI que apoyan que el estriado ventral y la corteza cingulada anterior son estructuras fundamentales en el desarrollo de este tipo de trastornos de la conducta. Rao y col.¹⁴⁷ publicaron en 2010 un estudio que incluyó 9 pacientes con EP y TCI y otros 9 con EP sin TCI a los que se les realizó una RM cerebral de perfusión en estado de reposo (*arterial spin labeling perfusion fMRI*) que mostró una menor actividad del estriado ventral derecho en pacientes con TCI. A continuación se les realizó una RM funcional con contraste dependiente del nivel de oxígeno en la sangre (*blood-oxygen-level dependent contrast imaging* o *BOLD*) durante un test de activación que mostró una menor estimulación del estriado ventral derecho durante test de activación¹⁴⁷. Otro estudio publicado por Tessitore y col.¹⁴⁸ en 2017 incluyó pacientes con EP *de novo* y controles sanos a los que se les realizó una RM cerebral funcional de 3.0 T en estado de reposo de forma basal. Durante el seguimiento el 17% de los pacientes con EP desarrollaron TCI. Los pacientes con EP y TCI presentaban en el estudio basal una disminución en la conectividad de la red neuronal por defecto y en la red ejecutiva central derecha así como un aumento en la conectividad de la *saliency network* en comparación con pacientes con EP sin TCI. Del mismo modo, se observó que aquellos pacientes que desarrollaron TCI presentaban una mayor interconexión red neuronal por defecto / red central ejecutiva que aquellos pacientes que no desarrollaron TCI¹⁴⁸.

Para concluir los estudios de RM funcional muestran que pacientes con EP que desarrollan TCI presentan una activación reducida en el estriado ventral en estado de reposo y durante los test de activación y una disfunción de las principales redes de conectividad cerebral^{147,148}. Estas alteraciones, junto a las observadas en estudios de imagen nuclear, han permitido un acercamiento al conocimiento de la fisiopatología del TCI y podrían constituir biomarcadores de imagen para predecir el desarrollo de estos comportamientos por lo que adquieren un interés creciente en la literatura científica.

1.3.6. DIAGNÓSTICO DEL TRASTORNO DEL CONTROL DE IMPULSOS

El TCI continúa siendo un trastorno infradiagnosticado e infratratado en la actualidad y esto puede estar explicado por múltiples causas. Por un lado es frecuente que el paciente esconda este tipo de sintomatología por vergüenza, no sólo al clínico sino también a sus familiares y entorno cercano. También está descrito un mayor grado de alexitimia o dificultad para la expresión de sentimientos en pacientes con EP y TCI, lo que dificulta el reconocimiento del trastorno⁹³. En otras ocasiones, ni el paciente ni sus familiares relacionan la aparición de estos síntomas con la EP y por tanto no consideran relevante mencionarlo en la consulta de Neurología. Esto demuestra que en la práctica clínica es esencial explicar a los pacientes la posibilidad de desarrollar este trastorno cuando se inicia la terapia dopaminérgica, en especial con AD, y es preciso interrogar de forma dirigida sobre la presencia de estas alteraciones en las revisiones médicas⁵⁹.

Existen distintas herramientas para la evaluación de TCI en la EP. Una de las escalas más utilizadas es el *Questionnaire for Impulsive–Compulsive Disorders in Parkinson’s Disease (QUIP)*, un cuestionario desarrollado para realizar el cribado de la mayor parte de las conductas impulsivas relacionadas con la EP¹⁴⁹. Existe también una versión simplificada de esta escala de mayor brevedad (*QUIP-S*)⁵⁹. El *Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson’s Disease-Rating Scale (QUIP-RS)*, desarrollado con posterioridad, es una herramienta de evaluación que además de detectar la presencia de TCI permite cuantificar su severidad¹⁵⁰. Este cuestionario está compuesto por 4 preguntas principales que hacen alusión a pensamientos, impulsos o deseos, dificultad para el control de estos impulsos o deseos y participación en cada uno de los TCI y comportamientos relacionados. Cada una de estas preguntas se aplica a los 4 tipos de TCI (trastorno de juego, hipersexualidad, compras compulsivas e ingesta compulsiva de alimentos) y a 3 comportamientos relacionados con los anteriores (*punding*, *hobbismo* y consumo excesivo de fármacos dopaminérgicos o SDD). Para la valoración de cada pregunta, se utiliza una escala *Likert* de cinco puntos (rango de 0 a 4 puntos) para evaluar la frecuencia de cada uno de los comportamientos durante las 4 semanas previas a la realización de la prueba (0 = nunca, 1 = rara vez, 2 = a veces, 3 = a menudo, 4 = muy a menudo). Este sistema de puntuación aporta más información relativa a la frecuencia o severidad de cada comportamiento que la escala predecesora, QUIP, en la que la respuesta era dicotómica (sí o no)^{149–151}. La puntuación de cada TCI varía de 0 a 16 indicando la frecuencia de los síntomas, de manera que puntuaciones más elevadas representan mayor severidad. Los puntos de corte óptimos para la detección de cada TCI son ≥ 6 para trastorno de juego, ≥ 8 para compras compulsivas, ≥ 8 para hipersexualidad

y ≥ 7 para ingesta compulsiva de alimentos. Para la combinación de los cuatro TCI, el punto de corte se establece en ≥ 10 (rango de 0-64). El *hobbismo* y el *punding* se valoran de forma conjunta debido al solapamiento existente entre estos dos comportamientos, con un punto de corte para la combinación *hobbismo-punding* de ≥ 7 (rango de 0-32). No existe punto de corte establecido para el SDD, por lo que en este estudio se ha considerado cualquier resultado ≥ 1 . La puntuación global de la escala tiene un rango de 0 a 112 puntos. Esta escala fue validada en varios idiomas y tiene una adecuada validez y fiabilidad, por lo que puede ser utilizada tanto en práctica clínica como en investigación. Actualmente es la escala más recomendada por la *MDS* para la valoración del TCI en EP¹⁵⁰.

La *Movement Disorders Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS)*, una nueva versión de la UPDRS desarrollada por la MDS, incluye en su primera parte relativa a experiencias no motoras de la vida diaria, un ítem relacionado con la presencia de juego atípico o excesivo, impulso o interés sexual atípico o excesivo, actividades repetitivas (hobbies, desmontar objetos, ordenar u organizar objetos) o toma de medicación dopaminérgica excesiva (ítem 1.6). Este ítem no incluye todos los comportamientos definidos como TCI en la EP (ej. comida compulsiva)¹⁵².

Otras escalas utilizadas para la detección de TCI en EP incluyen la *Minnesota Impulsive Disorders Interview (MIDI)*¹⁵³, la *Dopamine Dysregulation Syndrome – Patient and Caregiver Inventory (DDS-PC)*¹⁵⁴, la *Parkinson's Impulse Control Scale (PICS)*¹⁵⁵ o la *Ardouin Scale of Behavior in Parkinson's Disease*¹⁵⁶. Ésta última evalúa no sólo la presencia de TCI sino también otros aspectos no motores del ámbito psiquiátrico.

1.3.7. TRATAMIENTO DEL TRASTORNO DEL CONTROL DE IMPULSOS

En la actualidad no disponemos de un tratamiento específico para el abordaje del TCI. Puesto que se trata de una complicación directamente relacionada con la terapia de sustitución dopaminérgica, especialmente con el uso de AD, el primer paso es valorar la disminución de dosis o incluso la retirada completa del fármaco responsable. Para esto y como se desarrolla en el punto previo, es fundamental indagar en la consulta médica sobre la posible existencia de estos trastornos, informar y advertir al paciente y familiares sobre la posibilidad de desarrollo de TCI como efecto de la medicación y valorar la severidad y repercusión sobre el comportamiento global del paciente.

En caso de que se proceda a la reducción de dosis o supresión de AD es preciso vigilar la aparición de un conjunto de síntomas psiquiátricos y físicos que incluyen la ansiedad, depresión, ataques de pánico, insomnio, fatiga, sudoración, dolor, ortostatismo, náuseas y vómitos, conocidos en su conjunto como síndrome de retirada de AD¹⁵⁷. Este síndrome puede afectar hasta el 19 % de los pacientes con EP en los que se realiza una disminución de tratamiento con AD. La presencia de TCI y las dosis altas de AD confieren un mayor riesgo de padecer estos síntomas. Para evitar la aparición de este síndrome la retirada debe ser muy progresiva y bajo vigilancia clínica, puesto que una vez que se instaura es habitual que no responda a ninguna medida farmacológica incluidas las dosis altas de levodopa, salvo la reincorporación del AD^{157,158}.

A pesar de que la disminución o retirada de AD es la única medida que ha demostrado eficacia para la resolución del TCI en EP, existen otras alternativas terapéuticas que, con menor grado de evidencia, han sido consideradas para el tratamiento en casos clínicos aislados o series de casos. Entre ellos destaca el uso de inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS)¹⁵⁹, ácido valproico¹⁶⁰, zonisamida¹⁶¹ y los antipsicóticos como la clozapina⁵⁹. La amantadina, que en estudios previos se relacionó con la presencia de TCI, también se asoció con la mejoría de los síntomas del TCI en algunos trabajos de investigación, por lo que su papel en el tratamiento del TCI es controvertido^{144,162}. La naltrexona, un antagonista de los receptores opioides *mu* y *kappa*, se ha relacionado con una mejoría del trastorno de juego, la hipersexualidad, el alcoholismo y las compras patológicas en la población general. En el caso de pacientes con EP el beneficio sobre el tratamiento del TCI, valorado en varios estudios, es contradictorio. Un trabajo publicado en 2015 mostró beneficio en la percepción del paciente sobre la severidad de los síntomas de TCI. Sin embargo no se observaron beneficios en la percepción de cambios sobre el TCI desde el punto de vista clínico, lo cual era el objetivo principal^{163,164}.

El impacto de la ECP en el TCI continúa siendo un tema controvertido aunque la mayor parte de los estudios sugieren una mejoría en el TCI gracias a que la cirugía permite la disminución de fármacos dopaminérgicos, incluyendo los AD, por lo que la ECP podría ser una alternativa terapéutica a considerar en pacientes con estos trastornos¹²¹. El tratamiento con infusión continua de levodopa-carbidopa intestinal y la infusión subcutánea de apomorfina podrían relacionarse con una menor posibilidad de desarrollar TCI en comparación con la levodopa y los AD orales según algunos trabajos de investigación¹⁶⁵.

Con respecto a otras terapias no farmacológicas, un pequeño estudio realizado en 2014 observó mejoría transitoria de los síntomas de *punding* en un grupo de pacientes con EP tratado con estimulación magnética transcraneal¹⁶⁶. El tratamiento psicológico mediante terapia cognitivo conductual, ampliamente utilizado en la población general para el tratamiento de trastornos adictivos, ha sido estudiado en un ensayo clínico aleatorizado en pacientes con EP con resultados positivos¹⁶⁷. Sin embargo, su uso para el tratamiento del TCI en EP está poco extendido.

2. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1. JUSTIFICACIÓN

El TCI está reconocido como una complicación psiquiátrica de la EP derivada del tratamiento con terapia de sustitución dopaminérgica y, en particular, con AD⁵⁹. A pesar de que la gravedad de esta complicación es variable en cada individuo, el TCI puede ocasionar importantes consecuencias en la vida personal, sociofamiliar y laboral de quien lo desarrolla, motivo por el que en los últimos años ha presentado un interés creciente en la literatura médica.

La etiología del TCI no es del todo conocida en el momento actual, si bien se ha relacionado con una serie de factores de riesgo como la edad precoz de inicio de la EP, una personalidad previa con rasgos impulsivos o los antecedentes de adicciones a sustancias, entre otros. Además, en los últimos años se ha producido un importante avance en el conocimiento de las bases biológicas y en la fisiopatología del desarrollo de TCI en pacientes con EP, gracias al desarrollo de técnicas de imagen tanto estructural como funcional y al acceso a estudios genéticos^{168,59}. A pesar de estos avances, hasta la fecha el TCI continúa siendo una complicación de relevante prevalencia en la EP y en la práctica clínica no se dispone de herramientas que puedan identificar aquellos pacientes con riesgo de desarrollarlo.

La compleja fisiopatología del TCI implica la disfunción de estructuras del sistema meso-cortico-límbico y la participación de sistemas de neurotransmisión relacionados con el circuito de recompensa cerebral. Estas estructuras también están implicadas en el desarrollo de adicciones comportamentales en la población general, como en el trastorno de juego^{169,170}. Hasta el momento, se han descrito distintos perfiles neuropsicológicos y rasgos conductuales que parecen relacionarse con un mayor riesgo de desarrollar TCI en pacientes con EP. Sin embargo, no disponemos de estudios que realicen comparaciones directas que muestren la existencia de similitudes en el perfil clínico y neuropsicológico de sujetos con adicciones comportamentales, como el trastorno de juego, y sujetos con EP que desarrollan TCI tras la exposición a AD.

Por tanto, la identificación de marcadores clínicos y neuropsicológicos asociados a una mayor vulnerabilidad para el desarrollo de TCI podría ser de utilidad para individualizar las estrategias terapéuticas en pacientes con EP. Además, la comparación directa de pacientes con EP, con o sin TCI, con pacientes con trastorno de juego sin EP, supone una comparación

novedosa que podría aportar más conocimiento con respecto a las características distintivas entre estos pacientes.

2.2. HIPÓTESIS

En base a lo expuesto anteriormente, nuestra hipótesis es que los pacientes con EP que desarrollan TCI presentan un perfil neuropsicológico y rasgos conductuales diferentes a aquellos pacientes con EP que no desarrollan TCI tras recibir tratamiento con fármacos AD. Del mismo modo, los pacientes con EP que desarrollan TCI tras la exposición a AD presentan rasgos neuropsicológicos comunes con aquellos sujetos sin EP que presentan trastorno de juego.

La identificación de estas características distintivas entre los grupos de población seleccionados podría ser útil para identificar aquellos sujetos con riesgo de desarrollar TCI tras la exposición a AD y constituir, por tanto, una herramienta útil en práctica clínica que permita llevar a cabo un abordaje terapéutico personalizado.

2.3. OBJETIVOS

El objetivo principal de este estudio es identificar las diferencias existentes en el perfil clínico, neuropsicológico y conductual de pacientes con EP que desarrollaron TCI tras la exposición a fármacos AD, pacientes con EP que no desarrollaron TCI tras la exposición a fármacos AD y pacientes con trastorno de juego sin EP.

Otros objetivos secundarios del estudio son los siguientes:

- Establecer la frecuencia de alteraciones del espectro apatía-impulsividad y depresión-manía en la muestra del estudio.
- Identificar las características clínicas y demográficas relacionadas con la presencia de TCI en pacientes con EP en la muestra del estudio.
- Evaluar el impacto sobre la calidad de vida relacionada con los TCI en la muestra del estudio.
- Determinar la relación entre la administración de tratamiento con terapia sustitutiva dopaminérgica y la presencia de TCI en la EP.
- Evaluar la influencia del perfil genético en la presencia de TCI en los pacientes con EP incluidos en el estudio.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio unicéntrico de diseño observacional transversal, dirigido por el Centro de referencia nacional (CSUR) de Trastornos del Movimiento del Hospital General Universitario Gregorio Marañón (HGUGM).

3.2. POBLACIÓN DEL ESTUDIO

3.2.1. MUESTRA DEL ESTUDIO

Con respecto al tamaño muestral, se puso como objetivo reclutar un número de pacientes suficientemente elevado como para poder detectar diferencias clínicamente significativas en caso de hallarlas. Al mismo tiempo, se tuvo en cuenta como limitación la dificultad para reclutar voluntarios que cumpliesen todos los criterios de inclusión, especialmente aquellos con trastorno de juego sin EP para lo que necesariamente fue preciso recurrir a colaboraciones externas como se detallará en el próximo subapartado.

Finalmente se incluyeron un total de 90 pacientes divididos en los siguientes grupos:

- **Grupo 1** – 30 pacientes con diagnóstico de EP y con TCI (EP + TCI).
- **Grupo 2** – 30 pacientes con diagnóstico de EP sin TCI (EP sin TCI).
- **Grupo 3** – 30 pacientes con diagnóstico de trastorno de juego sin EP (TCI sin EP).

Con este tamaño muestral, para un alfa del 5% y una potencia del 80%, se pueden detectar tamaños de efecto (diferencia de medias estandarizadas) superiores a 0,74. Según la clasificación de Cohen¹⁷¹, tamaños de efecto mayores de 0,8 se consideran relevantes o “grandes”, por lo que pueden ser detectadas la mayoría de diferencias entre grupos valoradas como clínicamente importantes.

3.2.2. SELECCIÓN DE LA MUESTRA

Los pacientes con EP y TCI (**grupo 1**) y los pacientes con EP sin TCI (**grupo 2**) fueron seleccionados en su totalidad de forma consecutiva en las consultas monográficas de Trastornos del Movimiento del HGUGM. La información relativa a los participantes fue obtenida a través de los datos de la historia clínica electrónica y contrastada durante la entrevista médica.

Los pacientes con diagnóstico de trastorno de juego sin EP (**grupo 3**) fueron seleccionados a través de diferentes medios:

- Consultas de Psiquiatría del HGUGM.
- Consultas de Psiquiatría del Centro de Salud Mental Retiro, adscrito al HGUGM.
- Consultas de Psiquiatría del Hospital Universitario 12 de Octubre.
- Asociación para la prevención y ayuda al ludópata de Madrid (APAL).
- Instituto de Psicología e Investigación Controla (IPIC).

3.2.2.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes con diagnóstico de EP con TCI que reciben en la actualidad o recibieron con anterioridad tratamiento con fármacos AD.
- Pacientes con diagnóstico de EP sin TCI que reciben en la actualidad o recibieron con anterioridad tratamiento con fármacos AD.
- Pacientes con diagnóstico de trastorno de juego sin EP.

Todos los pacientes con EP fueron diagnosticados en consultas monográficas de Trastornos del Movimiento del HGUGM de acuerdo a los Criterios diagnósticos del UK-PDSBB^{23,172}. Todos los pacientes con EP incluidos en el estudio disponían de una prueba de imagen cerebral (TC craneal y/o RM cerebral). No se incluyeron pacientes con lesiones estructurales en prueba de imagen cerebral que pudieran estar en relación con signos parkinsonianos ni pacientes con datos sugestivos de parkinsonismo atípico. Todos los pacientes con EP fueron evaluados en estado *on*. El diagnóstico de TCI se realizó mediante criterios clínicos, siendo clasificados como EP y TCI aquellos pacientes con síntomas compatibles con TCI lo suficientemente expresivos como para tener una repercusión personal, familiar, social o laboral.

3.2.2.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con discapacidad intelectual grave.
- Pacientes con trastorno mental grave conocido, incluyendo trastorno obsesivo-compulsivo y psicosis.
- Pacientes incapaces de completar las evaluaciones neuropsicológicas.
- Pacientes con EP que no hubieran presentado exposición a fármacos AD.
- Pacientes con EP avanzada tratados con ECP, infusión continua de levodopa-carbidopa intestinal o perfusión subcutánea continua de apomorfina.

3.3. PROCEDIMIENTOS

El proyecto se realizó en su totalidad en el HGUGM. Se realizaron un total de 2 visitas por cada paciente:

VISITA 1: Durante esta visita se explicó a los participantes la naturaleza del estudio, se revisaron los criterios de inclusión y exclusión y se obtuvo el consentimiento informado. Se recogieron los datos demográficos y clínicos del paciente. Se llevó a cabo una valoración neurológica general y focalizada en la valoración de síntomas relacionados con la EP. Se realizaron test neuropsicológicos para la evaluación del estado cognitivo, impulsividad, TCI, depresión, ansiedad y manía, así como escalas de valoración de la situación motora y no motora, grado de discapacidad e impacto sobre calidad de vida, los cuales se describen a continuación.

VISITA 2: Durante la segunda visita se realizó una entrevista psiquiátrica estructurada, se valoró la presencia de adicciones comportamentales y trastorno de juego. Las escalas de evaluación practicadas se describen en apartados siguientes. En el contexto de la pandemia por COVID-19, la segunda visita se realizó en algunos casos de forma no presencial.

3.4. DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES DEL ESTUDIO

3.4.1. VARIABLES DEMOGRÁFICAS

- Edad en el momento de inclusión (años)
- Sexo:
 - Mujer
 - Varón
- Nivel de estudios:
 - Sin estudios
 - Primaria o equivalente
 - Secundaria o equivalente
 - Formación profesional o equivalente
 - Universitarios

- Estado civil:
 - Soltero
 - Casado / pareja de hecho
 - Viudo
 - Separado / divorciado

3.4.2. VARIABLES CLINICAS

3.4.2.1. Antecedentes personales o familiares de interés

- Antecedentes personales de:
 - Tabaquismo
 - Consumo excesivo de alcohol / dependencia de alcohol
 - Consumo de sustancias tóxicas
 - Adicción al juego
 - Ansiedad
 - Depresión
- Antecedentes familiares de primer grado de:
 - Consumo excesivo de alcohol / dependencia de alcohol
 - Consumo de sustancias tóxicas
 - Adicción al juego
 - Ansiedad
 - Depresión
- Antecedentes personales de síntomas prodrómicos:
 - Hiposmia
 - Estreñimiento
 - TCSR diagnosticado mediante criterios clínicos

3.4.2.2. Variables clínicas relacionadas con la EP

- Edad de inicio de EP
- Presencia de fluctuaciones motoras
 - Tiempo desde el inicio de la EP hasta el inicio de fluctuaciones motoras (meses)

- Presencia de discinesias
 - o Tiempo desde el inicio de la EP hasta el inicio de discinesias (meses)
- Tratamiento farmacológico con AD
 - o Tiempo desde el inicio de la EP hasta el inicio del tratamiento con AD (meses)
 - o Dosis máxima de AD (medida en dosis equivalente de levodopa)
 - o Tipo de AD
 - Rotigotina
 - Ropirinol liberación inmediata / liberación modificada
 - Pramipexol liberación inmediata / liberación modificada
- Tratamiento farmacológico con otros fármacos para la EP
 - o Levodopa
 - o Rasagilina
 - o Safinamida
 - o Entacapona
 - o Opicapona
 - o Amandatina
 - o Dosis equivalente levodopa total
- Otros tratamientos:
 - o Antidepresivos
 - o Benzodiacepinas
 - o Opiáceos

3.4.2.3. Variables clínicas relacionadas con el TCI

- Edad de desarrollo del TCI (años)
- Duración de la enfermedad (meses)
- Tiempo de exposición a AD hasta el inicio del TCI (meses)
- Escala de Hoehn & Yahr en el momento del diagnóstico de TCI
- UPDRS parte III en el momento del diagnóstico de TCI
- Número de TCI:
 - o 1
 - o 2
 - o 3 o más

- Tipo de TCI:
 - Trastorno de juego
 - Hipersexualidad
 - Compras compulsivas
 - Ingesta compulsiva de alimentos
 - *Hobbismo*
 - *Punding*
 - SDD
- Medidas realizadas en el tratamiento con AD para la resolución del TCI
 - Ninguna
 - Disminución de dosis del AD
 - Retirada del AD
- Otras medidas realizadas para la resolución del TCI:
 - Ninguna
 - Tratamiento psicológico
 - Neurolépticos
 - Antidepresivos
 - Psicofármacos y psicológica
- Percepción subjetiva del paciente de resolución del TCI

3.4.3. PRUEBAS DE EVALUACIÓN MOTORA Y NO MOTORA

3.4.3.1. Unified Parkinson's disease rating scale (UPDRS)

La *Unified Parkinson's disease rating scale (UPDRS)* es la herramienta más utilizada internacionalmente para la valoración de la severidad y el grado de discapacidad de la EP tanto en práctica clínica como en investigación^{173,152}. Está compuesta por cuatro subescalas en las que se valoran distintos aspectos tanto motores como no motores de la EP:

- UPDRS I – Aspectos no motores de la vida diaria (cognición, estado mental, motivación, estado de ánimo)
- UPDRS II – Aspectos motores de la vida diaria
- UPDRS III – Examen motor
- UPDRS IV – Complicaciones del tratamiento.

3.4.3.2. Escala Hoehn & Yahr

La escala de Hoehn & Yahr consiste en una clasificación por estadios utilizada para medir la progresión de la enfermedad y el deterioro motor en EP. Se trata de una escala sencilla y ampliamente utilizada tanto en práctica clínica como en investigación. Consta de 5 estadios donde el 0 implica ausencia de enfermedad, 1 implica enfermedad exclusivamente unilateral, 2 implica afectación bilateral sin alteración del equilibrio, 3 implica afectación bilateral con alteración del equilibrio pero físicamente independiente, 4 implica incapacidad grave aunque con capacidad para la deambulación, y 5 implica imposibilidad para la deambulación, con necesidad de silla de ruedas o encamamiento¹⁷⁴.

3.4.3.3. Escala de síntomas no motores en enfermedad de Parkinson

La escala de síntomas no motores en EP fue publicada inicialmente en 2007 como herramienta de cribado para la detección de síntomas de la EP no relacionados con la situación motora del paciente¹⁷⁵. Se trata de un cuestionario compuesto por 30 preguntas con respuesta dicotómica (si/no) en las que se explora la presencia de los siguientes síntomas en los últimos 30 días: síntomas neuropsiquiátricos, trastornos del sueño, síntomas autonómicos, síntomas gastrointestinales, síntomas sensitivos y miscelánea (fatiga, visión doble, diplopía, sudoración excesiva, pérdida de peso). La utilización de esta escala ha seguido una curva exponencial, en consonancia con la importancia que en la actualidad se otorga a estos síntomas, previamente menos explorados. Ha sido validada en varios idiomas incluyendo el español y tiene un grado de validez y fiabilidad altos¹⁷⁶.

3.4.4. PRUEBAS DE EVALUACIÓN COGNITIVA

3.4.4.1. Mini Mental State Examination (MMSE)

El *Mini Mental State Examination (MMSE)*¹⁷⁷ es un test cognitivo de breve duración aplicable en 5-10 minutos que explora cinco dominios principales: orientación temporo-espacial, atención y cálculo, memoria diferida, lenguaje y capacidad visuoespacial. La puntuación total de esta prueba es de 30 puntos y se consideran puntuaciones patológicas aquellas inferiores a 26 puntos.

Este test cognitivo ha sido traducido en múltiples idiomas incluido el castellano y, a pesar de que cuenta con numerosas limitaciones, es el test más utilizado a nivel internacional para el cribado del deterioro cognitivo y el estadiaje de la demencia, motivo por el que se incluye en el presente estudio¹⁷⁷. Sus principales limitaciones son que presenta baja sensibilidad para la detección de los déficit cognitivos leves y que aporta escasa información sobre las áreas cognitivas afectadas, entre las que no se incluyen las funciones ejecutivas.

3.4.4.2. Test de evaluación cognitiva Montreal (MoCA)

El test de evaluación cognitiva de Montreal o *Montreal cognitive assessment (MoCA)* es una escala desarrollada originalmente para el cribado de deterioro cognitivo en la población global aplicable en aproximadamente 10 minutos¹⁷⁸. Está compuesta por 30 preguntas que exploran los siguientes dominios cognitivos: capacidad visuoespacial, función ejecutiva, orientación temporo-espacial, memoria, lenguaje, capacidad de abstracción y atención. La puntuación total es de 30 puntos y se consideran patológicas puntuaciones inferiores a 26.

En comparación con el MMSE, el test de MoCA es más sensible para la detección de deterioro cognitivo leve y permite valorar varios dominios cognitivos, incluyendo las funciones ejecutivas de especial importancia en la EP. Múltiples estudios han mostrado que pacientes con EP con puntuaciones normales en el MMSE presentaban puntuaciones patológicas en el test de MoCA. Estos datos sugieren que el test de MoCa es más adecuado para la valoración cognitiva en este grupo de población. El test de MoCA está validado en varios idiomas incluyendo el castellano y es considerado una herramienta recomendada para la valoración del deterioro cognitivo en la EP por la *MDS*¹⁴²¹⁷⁹.

3.4.4.3. Frontal Assessment Battery (FAB)

El *Frontal Assessment Battery (FAB)* es un test de valoración cognitiva breve que evalúa específicamente las funciones ejecutivas. Consta de 6 subescalas en las que se valora la conceptualización, la fluidez léxica, la capacidad de programación y planificación motora, la sensibilidad a la interferencia, el control inhibitorio y la conducta de prensión. La puntuación máxima es de 18 puntos que se obtienen mediante el sumatorio de cada una de las 6 subescalas. Este test está validado en español y es aplicable en distintos grupos de población, incluido el de la EP¹⁸⁰.

3.4.4.4. Digit Span directo e inverso

El *digit span* es una subescala de la *Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS¹⁸¹)* que consiste en emitir series numéricas que presentan una longitud cada vez mayor y que el sujeto debe memorizar y repetir en el mismo orden (*digit span* directo) o en orden contrario (*digit span* inverso). Mediante este test es posible evaluar la capacidad de atención, la memoria de trabajo y en el caso del *digit span* inverso la capacidad para la manipulación de los datos. Para su evaluación se tuvieron en cuenta las puntuaciones totales en cada una de las subescalas.

3.4.4.5. Test de fluidez verbal fonética y semántica

El test de fluidez verbal consiste en evaluar el número de palabras generadas en un tiempo determinado y bajo unas condiciones concretas. Esta escala permite la evaluación del lenguaje, la memoria semántica, la recuperación de léxico, la memoria de trabajo y las funciones ejecutivas. Se trata de una escala con muy baja variabilidad interobservador, aplicable en distintos tipos de poblaciones incluyendo pacientes con EP y validada en varios idiomas incluyendo el castellano¹³⁵¹⁸². Su sencillez permite que pueda ser fácilmente utilizada para la evaluación cognitiva de sujetos con distinto grado de deterioro cognitivo, si bien sus resultados pueden estar interferidos por el nivel educativo y la edad¹⁸³.

En este estudio se incluyeron dos tareas de fluidez verbal:

- Fluidez verbal fonética: Número de palabras que comienzan por la letra “p” producidas en el intervalo de 1 minuto.
- Fluidez verbal semántica: Número de palabras correspondientes a la categoría “animales” producidas en el plazo de 1 minuto.

Para su evaluación, se recogieron las puntuaciones obtenidas de la suma de las palabras correctas producidas en cada una de las tareas.

3.4.4.6. Test de Stroop

El test de Stroop es una herramienta que permite valorar aspectos cognitivos relacionados con la memoria de trabajo, la atención, la velocidad de procesamiento, la flexibilidad cognitiva y, en especial, la capacidad de control inhibitorio¹⁸⁴. Este test consta de 3 láminas con 100 elementos distribuidos al azar en columnas, según se describe:

- Lámina 1 (P): palabras **ROJO, VERDE Y AZUL** en tinta negra.
- Lámina 2 (C): **EQUIS (XXX)** en tinta roja, verde y azul.
- Láminas 3 (PC): palabras **ROJO, VERDE y AZUL** en tinta de estos mismos tres colores, de manera que el color de la tinta no coincide con la palabra escrita (introducción de interferencia).

El sujeto dispone de 45 segundos por lámina para nombrar el número máximo de palabras/colores posible. En el caso de la lámina 3 (PC), debe nombrar el color de la tinta y suprimir la lectura de la palabra escrita. Se recogen los valores totales corregidos por edad y el percentil correspondiente a cada uno de los valores. La resistencia a la interferencia se calcula al comparar la puntuaciones obtenidas en las láminas 1 y 2 con la obtenida en la lámina 3.

En cuanto a su interpretación, las láminas 1 (P) y 2 (C) aportan información sobre la capacidad de atención, velocidad de procesamiento, y procesamiento del lenguaje. Sin embargo, en este test su principal objetivo es permitir establecer una puntuación basal para la comparación de los resultados obtenidos en la lámina 3 (PC), en la que se introduce un factor incongruente que permite evaluar la capacidad de inhibir una respuesta automática. La resistencia a la interferencia o “efecto Stroop” se manifestará con la necesidad de un mayor tiempo de reacción y mayor cantidad de errores cometidos, y cuantitativamente se puede medir calculando el índice de interferencia cuyo valor normal es 0.

Este test fue evaluado en sujetos con EP, donde se observó que en comparación con población sana se obtienen puntuaciones más bajas en las tres tareas, incluyendo una mayor resistencia a la interferencia lo que se traduce en una pérdida del control inhibitorio¹⁸⁴.

3.4.5. PRUEBAS DE EVALUACIÓN DEL TCI, TRASTORNO DE JUEGO E IMPULSIVIDAD

3.4.5.1. Cuestionario para trastornos impulsivo-compulsivos en la enfermedad de Parkinson – escala de valoración. *Questionnaire for impulsive compulsive disorders in Parkinson's Disease-Rating Scale (QUIP-RS)*

La QUIP-RS es una escala de evaluación que tiene como objetivo detectar la presencia y valorar la severidad de TCI y otros comportamientos relacionados en pacientes con EP. Se trata de una escala de breve duración que puede ser realizada por un evaluador o autoadministrada. Fue validada en varios idiomas y tiene una adecuada validez y fiabilidad, por lo que puede ser utilizada tanto en práctica clínica como en investigación¹⁵⁰. Esta escala está compuesta por 4 preguntas principales que hacen alusión a pensamientos, impulsos o deseos, dificultad para el control de estos impulsos o deseos y participación en cada uno de los TCI y comportamientos relacionados. Cada una de estas preguntas se aplica a los 4 tipos de TCI (trastorno de juego, hipersexualidad, compras compulsivas e ingesta compulsiva de alimentos) y a 3 comportamientos relacionados con los anteriores (*punding*, *hobbismo* y consumo excesivo de fármacos dopaminérgicos o SDD). Para la valoración de cada pregunta, se utiliza una escala con un rango de 0 a 4 puntos para evaluar la frecuencia de cada uno de los comportamientos durante las 4 semanas previas a la realización de la prueba (0 = nunca, 1 = rara vez, 2 = a veces, 3 = a menudo, 4 = a muy a menudo). Este sistema de puntuación aporta más información relativa a la frecuencia o severidad de cada comportamiento que la escala predecesora, QUIP, en la que la respuesta era dicotómica (sí o no)^{150,149,151}.

La puntuación de cada TCI varía de 0 a 16 indicando la frecuencia de los síntomas, de manera que puntuaciones más elevadas representan mayor severidad. Los puntos de corte óptimos para la detección de cada TCI son ≥ 6 para trastorno de juego, ≥ 8 para compras compulsivas, ≥ 8 para hipersexualidad y ≥ 7 para ingesta compulsiva de alimentos. Para la combinación de los cuatro TCI, el punto de corte se establece en ≥ 10 (rango de 0-64). El *hobbismo* y el *punding* se valoran de forma conjunta debido al solapamiento existente entre estos dos comportamientos, con un punto de corte para la combinación *hobbismo-punding* de ≥ 7 (rango de 0-32). No existe punto de corte establecido para el SDD, por lo que en este estudio se ha considerado cualquier resultado ≥ 1 . La puntuación global de la escala tiene un rango de 0 a 112 puntos¹⁵⁰.

3.4.5.2. Escala de impulsividad de Barrat - Barrat Impulsiveness Scale (BIS-11)

La escala de impulsividad de Barrat (BIS-11) es una escala de evaluación ampliamente utilizada para medir los rasgos impulsivos de la personalidad¹⁸⁵. En la actualidad su versión más extendida es la BIS-11, que plantea que la impulsividad está compuesta por tres dimensiones: impulsividad motora, impulsividad cognitiva e impulsividad no planificada. Esta escala puede ser autoadministrada o heteroaplicada. Está compuesta por 30 ítems con cuatro opciones de respuesta (raramente o nunca, ocasionalmente, a menudo, siempre o casi siempre). Se trata de una escala validada en varios idiomas incluido el castellano, y en diferentes grupos poblacionales. La puntuación de cada subescala es el resultado de la suma de la puntuación de cada uno de sus ítems, y el valor global se obtiene sumando la totalidad de los 30 ítems. No existe un punto de corte óptimo definido¹⁸⁵.

3.4.5.3. Cuestionario de juego patológico de South Oaks (SOGS)

El Cuestionario de juego patológico de South Oaks o *South Oaks* Gambling Screen (SOGS) es una herramienta desarrollada para el cribado de trastorno de juego en la población general, que está basada en la definición de juego patológico del DSM-3. Este cuestionario puede ser auto o heteroaplicado y consta de 20 preguntas de elección múltiple. Se consideran patológicas aquellas puntuaciones superiores o iguales a 4 puntos. El SOGS es en la actualidad la herramienta más utilizada para la detección de trastorno de juego y la medición de la severidad del problema, ha sido validada en español y recientemente en población mayor de 50 años^{186,187}.

3.4.5.4. MULTICAGE CAD-4

El cuestionario MULTICAGE-CAD-4, elaborado por un equipo de investigación español, es un cuestionario que consta de 32 ítems en las que se valora la presencia de 8 conductas adictivas: abuso/dependencia de alcohol, juego patológico, adicción a sustancias, trastornos de la alimentación, adicción a Internet, adicción a videojuegos, gasto compulsivo y adicción al sexo¹⁸⁸. Cada uno de estos comportamientos se evalúan formulando cuatro preguntas correspondientes con la autopercepción del problema, la percepción por parte de convivientes, sentimientos de culpa asociados y signos de abstinencia o incapacidad para controlar la conducta. Para su evaluación, se estima que ninguna o una respuesta afirmativa indican que no existe el problema, dos respuestas afirmativas indican la posible existencia del problema, tres

respuestas afirmativas sugieren una muy probable existencia del problema y por último cuatro respuestas afirmativas indican la segura existencia del problema. Se trata de un cuestionario breve, que puede ser auto o heteroaplicado que permite el cribado de conductas adictivas¹⁸⁹.

3.4.6. PRUEBAS DE EVALUACIÓN DE DEPRESIÓN, ANSIEDAD, MANÍA Y APATÍA

3.4.6.1. Escala hospitalaria de ansiedad y depresión (HADS)

La escala hospitalaria de ansiedad y depresión o *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS) es una evaluación que consta de 14 ítems con posibilidad de respuesta múltiple, divididos en dos subescalas: ansiedad y depresión. Se trata de una herramienta ampliamente utilizada, traducida a varios idiomas, que puede ser fácilmente autoadministrada y recomendada como herramienta de cribado para la detección de estas alteraciones del ánimo. En su versión original, se proponen puntos de corte establecidos para cada una de las subescalas: mayor o igual a 7 caso posible, mayor o igual a 11 caso probable¹⁹⁰.

3.4.6.2. Escala de Young para la Evaluación de la Manía (YMRS)

La escala de Young para la evaluación de la manía o *Young Mania Rating Scale* (YMRS) está formada por 11 ítems que tienen la finalidad de medir la presencia y severidad de síntomas maniacos¹⁹¹. Cada uno de estos ítems, basados en aspectos detectados durante una entrevista clínica, dispone de varias opciones de respuesta a las que se les atribuye una puntuación. Obtenida la puntuación global, se recomiendan los puntos de corte mayor o igual a 20 para manía moderada, y mayor o igual a 30 para manía grave. Esta escala ha sido validada al español y se recomienda como herramienta para la detección de síntomas maniacos tanto en investigación como en práctica clínica¹⁹¹.

3.4.6.3. Escala de apatía de Lille. *Lille apathy rating scale* (LARS)

La escala de apatía de Lille o *Lille apathy rating scale* (LARS) consiste en una entrevista semiestructurada que consta de 33 preguntas para evaluar 9 dominios relacionados con la apatía: baja productividad diaria, pérdida de interés, pérdida de iniciativa, desinterés en la búsqueda de novedades, falta de motivación, pérdida de respuesta emocional, pérdida de preocupación, desinterés en la vida social y pérdida de autoconsciencia. Las respuestas a cada

pregunta están codificadas en una escala tipo Likert que proporciona 3 o 5 respuestas posibles¹⁹². La puntuación total de la escala tiene un rango de -36 a +36 puntos, donde puntuaciones más elevadas traducen un mayor grado de apatía. Esta escala, traducida en varios idiomas incluido el castellano, permite discriminar entre apatía y depresión, un aspecto de especial interés en la EP. En cuanto a su interpretación, la versión española recomienda un punto de corte de -14 en sujetos con EP y de -11 en el resto de población general. Sin embargo, existe una importante variabilidad en los puntos de corte propuestos por distintos estudios que limita la utilización de un único punto de corte universal¹⁹².

3.4.7. PRUEBAS DE EVALUACIÓN PSIQUIÁTRICA GLOBAL

3.4.7.1. Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI)

La *Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI)* consiste en una entrevista diagnóstica estructurada desarrollada inicialmente en los años 1990 por psiquiatras y clínicos para la detección de los principales trastornos psiquiátricos recogidos en el DSM-3¹⁹³. Con un tiempo de aplicación estimado de 15 minutos, la MINI es la herramienta de diagnóstico estructurado psiquiátrico más utilizado a nivel internacional en la práctica clínica y en investigación. Durante la entrevista, se evalúa la presencia y en algunos casos la severidad de los 17 trastornos más comunes de la esfera psiquiátrica: episodio depresivo mayor, trastorno distímico, riesgo de suicidio, episodio maníaco, trastorno de angustia, agorafobia, fobia social, trastorno obsesivo compulsivo, estado por estrés postraumático, abuso y dependencia de alcohol, trastornos asociados al uso de sustancias psicoactivas no alcohólicas, trastorno psicótico, anorexia nerviosa, bulimia nerviosa, trastorno de ansiedad generalizada y trastorno antisocial. Esta escala ha sido actualizada a los criterios diagnósticos del DSM-5 y DSM-6, y ha sido traducida a varios idiomas incluyendo el castellano. Para el presente estudio se utilizó la versión en español 5.0 – DSM-4¹⁹³.

3.4.8. PRUEBAS DE EVALUACIÓN DE CALIDAD DE VIDA Y DISCAPACIDAD

3.4.8.1. Escala de actividades de la vida diaria de Schwab and England (EAVD S&E)

La escala de actividades de la vida diaria de Schwab and England (EAVD S&E) es una herramienta ampliamente utilizada para evaluar la discapacidad en EP. Este test puede ser auto

o heteroaplicado y consta de una escala compuesta de 10 ítems con intervalos porcentuales de 0 a 100% que reflejan el grado de dependencia funcional, donde 100% representa la independencia total y el 0% representa el grado máximo de discapacidad. Esta escala cuenta con una adecuada validez y fiabilidad y está recomendada por la MDS para la valoración de la discapacidad en EP¹⁹⁴.

3.4.8.2. *Parkinson's Disease Questionnaire-39 (PDQ-39)*

El cuestionario de enfermedad de Parkinson 39 o *Parkinson's Disease Questionnaire-39 (PDQ-39)* es una escala elaborada para evaluar la calidad de vida en pacientes con EP. Consta de 39 preguntas con posibilidad de respuesta múltiple (nunca, ocasionalmente, algunas veces, frecuentemente o siempre) divididas en 7 dominios en los que se exploran los problemas de movilidad, actividades de la vida diaria, bienestar emocional, estigma, apoyo social, cognición, comunicación y malestar corporal. Cada dominio o subescala se puntúa de forma independiente con una puntuación de 1 a 100 mediante la siguiente fórmula: suma de las puntuaciones de todos los ítems del dominio x 100 / 4 x número de ítems del dominio. La puntuación máxima de la suma de las 39 preguntas es de 156. Esta escala ha sido validada al castellano y es una de las escalas más utilizadas para la valoración de la calidad de vida en EP^{195, 196}.

3.4.9. ESTUDIO GENÉTICO

En aquellos pacientes con EP que disponían de estudio genético, se recogieron los resultados de un extenso panel genético que permite la detección de variables genéticas en los siguientes genes relacionados con el desarrollo de EP: ADCY5, ANO3, APOE, APP, ATP13A2, ATP1A3, ATP9A, C19orf12, CHCHD2, CNEP1R1, COX20, CTDNEP1, DCTN1, DNAJC13, DNAJC6, ELOVO7, FJ 47 FBXO7, GAK, GBA, GCDH, GCH1, GNAL, GNE, GRN, HPCA, KCTD17, KMT2B, LPIN1, LPIN2, LPIN3, LRRK2, MAPT, MCCC1, MCOLN1, NPC1, PANK2, PARK7, PDE8B, PDGFB PIN, PDGFR, PDGFR PLA2G6, POLG, PRKN, PRKRA, PSEN1, PSEN2, RAB12, RAB39B, SGCE (excepto NM 001099401 exón 10), SLC19A3, SLC20A2, SLC30A10, SLC39A14, SLC6A3, SNOCA, SNCB, SYN-1, SYNJ1, TA, TH1 TOR1A, VAC14, VPS13C (hotspot exones 11, 37, 43, 61 y 69), genes VPS35 y XPR1 que incluyen 10 pb de secuencias intrónicas y 3 variantes XDP (DSC3, DSC12, rs41438158).

3.6. RECURSOS

3.5.1. INSTALACIONES Y MEDIOS

- La valoración por Neurología se realizó en todos los casos en consultas de Neurología del HGUGM.
- La valoración de Psiquiatría se realizó en las consultas de Psiquiatría del HGUGM. En el contexto de la pandemia por COVID-19, esta valoración se realizó en algunos casos de forma telefónica.

3.5.2. RECURSOS DOCUMENTALES

- Escalas de valoración.
- Hoja informativa para paciente y consentimiento informado (ver Anexo 1).
- Hoja de invitación a participar en el estudio dirigida a pacientes con trastorno de juego sin EP (ver Anexo 2).
- Sesiones informativas dirigidas a los profesionales implicados en el estudio.

3.7. ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del HGUGM (ANEXO 3), garantizando el cumplimiento de los principios fundamentales de la Declaración de Helsinki y de acuerdo con los requisitos reguladores recogidos la legislación vigente (Real Decreto 1090/2015 y Decreto 39/94 de la Comunidad de Madrid).

Todos los participantes recibieron la hoja de información a paciente y consentimiento informado para su lectura detenida. En todos los casos se obtuvo la firma del consentimiento por duplicado, siendo una de las copias entregadas al participante (ver Anexo 1).

La recogida de datos se realizó mediante la cumplimentación de una base de datos informatizada en Excel. El tratamiento de los datos personales cumplió en todo momento las estipulaciones vigentes del REGLAMENTO (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo

de 27 de abril de 2016, relativo a la protección de las personas físicas en lo referido al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos. Del mismo modo, se respetaron todas las consideraciones de la legislación nacional vigente (Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales).

3.8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un estudio descriptivo y analítico de los datos obtenidos.

El análisis de normalidad se estudió con la prueba de *Shapiro-Wilk* ($n \leq 50$) o *Shapiro-Francia* ($n > 50$) en función del número total de pacientes de cada grupo. Se estudió la homogeneidad de las varianzas mediante la prueba de Levene.

Los resultados obtenidos para el análisis de las variables categóricas se presentaron con sus frecuencias y porcentajes. Los resultados de las variables numéricas se presentaron mediante su media y desviación estándar, o mediana y rango intercuartílico si la distribución de los datos presentaba una asimetría muy marcada. La asociación entre variables cualitativas se estudió mediante la prueba chi-cuadrado de Pearson o exacta de Fisher. En la comparación de variables numéricas, se utilizó la prueba *t de Student* o la prueba de *Mann-Whitney* o *Kruskal-Wallis* eligiendo la más adecuadas en cada caso en función de la normalidad de los datos y del número total de pacientes de cada grupo.

Se analizaron los distintos grupos para evaluar la comparabilidad entre ellos por si hubiese diferencias en alguna de las variables del estudio. Siendo así, el efecto de dichas variables fue evaluado mediante regresión logística uni / multivariante calculando los *odds ratio* con sus respectivos intervalos de confianza al 95%. En base a los resultados obtenidos en el análisis multivariante, se desarrolló un nomograma para estimar la probabilidad de TCI en paciente con EP tratados con AD.

El análisis estadístico se realizó con el programa *IBM SPSS Statistics for Windows*, Versión 25.0. Se consideraron estadísticamente significativos los resultados con $p < 0,05$.

4. RESULTADOS

4.1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA EN ESTUDIO

Se incluyeron un total de 90 pacientes divididos en los 3 grupos previamente diseñados: 30 pacientes con EP y TCI, 30 pacientes con EP sin TCI y 30 pacientes con TCI sin EP (trastorno de juego). Todos los pacientes completaron los procedimientos de las visitas salvo dos pacientes del grupo EP con TCI que no completaron la visita 2 por fallecimiento por causas ajenas a la EP y 1 paciente del grupo TCI sin EP que no completó los test cognitivos por baja de agudeza visual (test de Stroop y test de MoCA) (ver **Figura 16**).

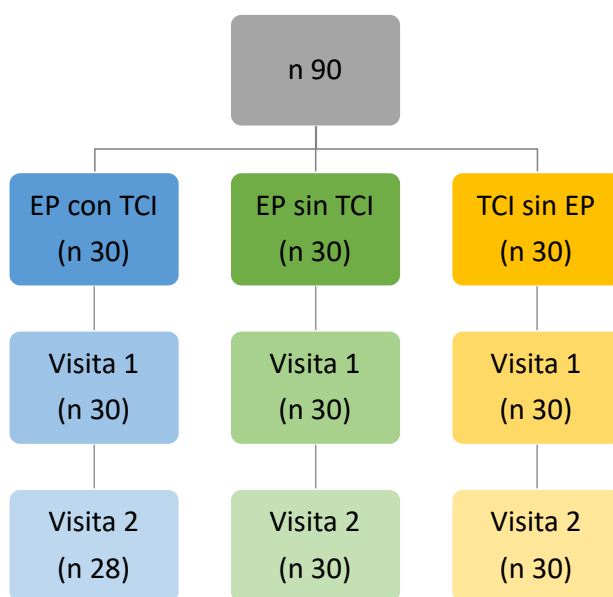


Figura 16. Organigrama global de la muestra.

4.1.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO GLOBAL DE LA MUESTRA

La edad media global de la muestra fue 59,5 años. En los pacientes con EP, la edad media de inicio de la enfermedad fue de 55,5 años y en los pacientes con TCI la edad media de desarrollo del TCI fue 44,9 años. Se incluyeron 25 mujeres (27,8%) y 65 varones (72,2%). En cuanto al nivel educativo, 52 pacientes (57,8%) presentaban estudios superiores (universitarios, formación profesional o equivalente). Al analizar el estado civil, 21 (22,2%) eran solteros, separados o divorciados. En los pacientes con EP, la dosis equivalente diaria de agonista dopaminérgico fue 266,9 mg/día y la dosis equivalente diaria de levodopa total fue 736 mg/día. La puntuación media en la escala MMSE fue 28,6 puntos y la puntuación media en la escala MoCA fue 26,7 puntos.

En la Tabla 3 se muestran las características basales más relevantes de la muestra.

	EP + TCI	EP sin TCI	TCI sin EP	Valor de p		
	(n = 30)	(n = 30)	(n = 30)	EP+TCI vs. EP sinTCI	EP+TCI vs. TCI sinEP	EP sinTCI vs. TCI sinEP
Edad, años (m ±DE)						
Inclusión	60,5 ± 8,2	66,3 ± 8,0	51,7±12,2	0,008	0,002	<0,001
Inicio EP	52,8 ± 8,3	58,1 ± 8,4	-	0,01	-	.
Inicio TCI	56,9 ± 8,0	.	32,9 ± 16,7	-	<0,001	.
Sexo (N (%))						
Varón	22 (73,3%)	19 (63,3%)	24 (80,0%)	0,57	0,76	0,25
Mujer	8 (26,7%)	11 (36,7%)	6 (20,0 %)			
Estudios superiores (N (%)) (FP o universitarios)	19 (63,3%)	16 (53,3%)	17 (56,7%)	0,67	0,5	0,36
Estado civil (N (%))						
Soltero o divorciado	5 (16,6%)	2 (6,7%)	14 (46,7%)	0,4	0,04	0,002
TSD (m ±DE)						
Dosis Eq diaria AD	283,2 ± 128	250,6 ± 113	-	0,3	-	-
Dosis Eq diaria total	671,4 ± 396	800,5 ± 404	-	0,2	-	-
UPDRS III (m ±DE)	17,6 ± 8,0	14,4 ± 7,4	-	0,11	-	-
Estadio H&Y (m ±DE)	2,0 ± 0,3	2,1 ± 0,4	-	0,84	-	-
MMSE (m ±DE)	28,9 ± 2,0	28,8 ± 1,4	28,9 ± 2,0	0,87	0,28	0,2
MoCA Test (m ±DE)	27,5 ± 3,6	26,6 ± 2,7	27,5 ± 3,6	0,9	0,05	0,27

AD = agonistas dopaminérgicos; Eq = Equivalente; Estadio H&Y = Estadio de Hoehn y Yahr; FP = formación profesional o equivalente; MMSE = *Mini Mental State Examination*; MoCA = *Montreal Cognitive Assessment*; TCSR = Trastorno de conducta del sueño REM; TSD = terapia de sustitución dopaminérgica; UPDRS = *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*.

Tabla 3. Características basales de la muestra en estudio.

4.1.2. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DEL GRUPO CON ENFERMEDAD DE PARKINSON Y TCI

En el grupo con EP y TCI, la edad media de inicio de EP fue $52,8 \pm 8,3$ años. El 73,3% de la muestra eran varones y el 26,7% eran mujeres. La edad media de desarrollo de TCI fue $56,9 \pm 8,0$ años, y la duración media de la EP en el momento de desarrollo de TCI fue de $55,9 \pm 38,5$ meses. El tiempo de exposición medio a AD hasta el inicio del TCI fue de $34,2 \pm 28,5$ meses. El 83,3% de los pacientes presentaban un estadio 2 en la escala de Hoehn & Yahr en el momento de desarrollo de TCI y una puntuación media de $16,5 \pm 7,6$ puntos en la escala UPDRS – parte III. De los 30 pacientes incluidos, 13 pacientes (43,3%) presentaban un único TCI, 15 pacientes (50%) presentaban dos TCI de forma simultánea y 2 pacientes (6,7%) presentaban 3 o más TCI. En cuanto a la distribución de TCI, los más predominantes fueron la hipersexualidad y el *hobbismo*, ambos presentes en 12 pacientes, seguidos del trastorno de juego (11 pacientes),

la ingesta compulsiva de alimentos (6 pacientes), las compras compulsivas (4 pacientes) y el *punding* (4 pacientes). Ningún paciente presentaba SDD (ver Figura 17).

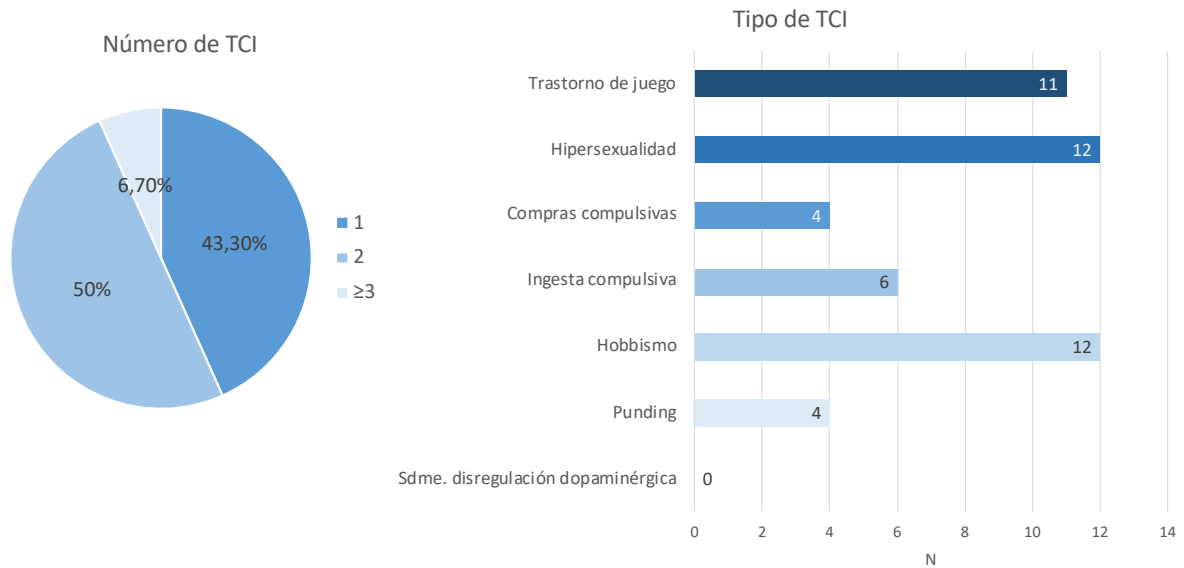


Figura 17. Número de TCI y subtipo de TCI en el grupo EP con TCI.

Con respecto a la distribución de TCI en función del sexo, en los varones los TCI más prevalentes fueron la hipersexualidad (34%) y la el trastorno de juego (29%), seguidos de *hobbismo* (20%), ingesta compulsiva (8%), *punding* (6%) y por último compras compulsivas (3%). En el grupo de mujeres, los TCI más prevalentes fueron el *hobbismo* (31%), las compras compulsivas (23%) y la ingesta compulsiva de alimentos (23%), seguidos por el *punding* (15%) y el trastorno de juego (8%) y sin que se diagnosticase ningún caso de hipersexualidad (0%) (ver Figura 18).

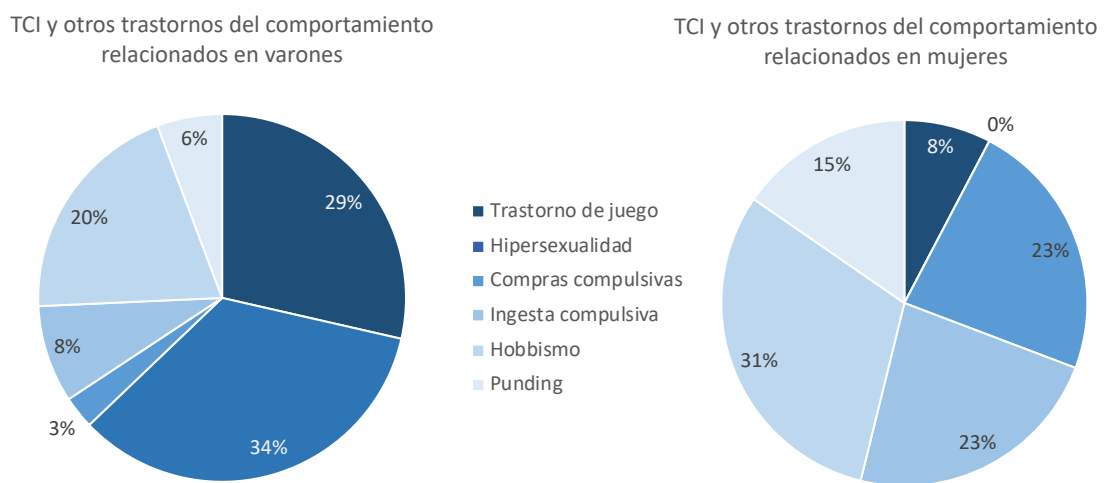


Figura 18. Distribución de TCI y otros comportamientos relacionados en función del sexo en el grupo EP con TCI.

En cuanto a las medidas tomadas para el tratamiento del TCI, en 11 casos (36,7%) se disminuyó la dosis de AD, en 9 casos (30%) se retiró por completo el tratamiento con AD y en 10 casos (33,3%) no se modificó el tratamiento con AD. Con respecto a otras medidas adicionales, en 3 casos (10%) se emplearon fármacos neurolépticos, y en ningún caso se emplearon antidepresivos, benzodiazepinas ni se recurrió a tratamiento psicológico. En cuanto a la percepción subjetiva de resolución de TCI, únicamente 5 pacientes (16,7%) consideraron que el TCI estaba completamente resuelto, mientras que 13 pacientes (43%) consideraron que el TCI persiste y 12 pacientes (40%) consideraron que la resolución fue únicamente parcial.

4.2. ANÁLISIS COMPARATIVO

4.2.1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS

La **edad media en el momento de inclusión** en el estudio de los pacientes con EP con TCI fue significativamente menor que la de los pacientes con EP sin TCI (60,5 vs. 66,3; $p=0,008$). A su vez, la edad media en el momento de inclusión en el estudio fue significativamente menor en los pacientes con TCI sin EP que en los pacientes con EP con TCI (51,7 vs. 60,5; $p = 0,002$).

El **estado civil** casado fue significativamente mayor en el grupo EP sin TCI en comparación con el grupo TCI sin EP (93,3% vs. 46,7%; $p = 0,001$), y en el grupo EP con TCI en comparación con el grupo TCI sin EP (80% vs. 46,7%; $p = 0,04$). No se encontraron diferencias significativas al comparar el estado civil de los grupos EP con TCI y EP sin TCI (ver **Figura 19**).

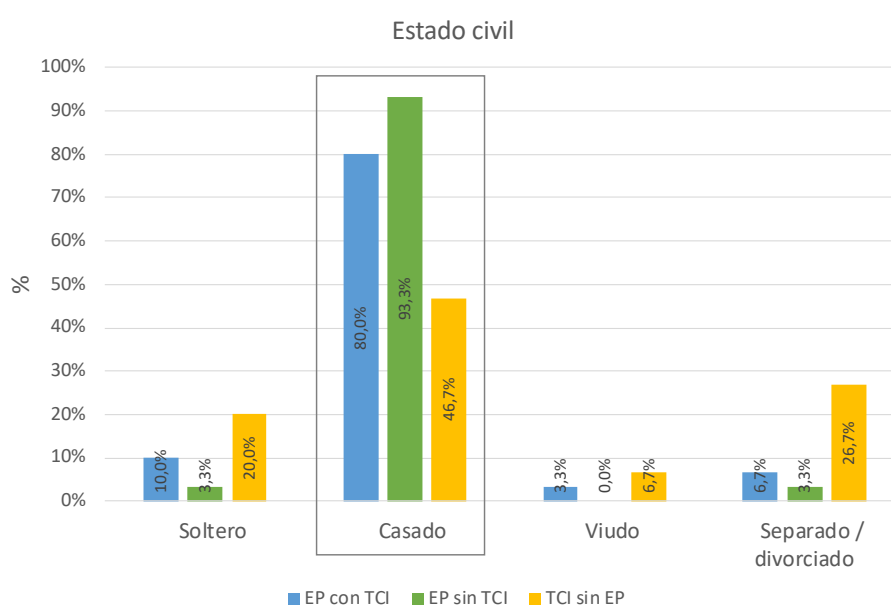


Figura 19. Comparación del estado civil en los grupos EP sin TCI, EP con TCI y TCI sin EP.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el resto de variables demográficas analizadas, incluyendo sexo y nivel educativo.

4.2.2. CARACTERÍSTICAS CLINICAS

4.2.2.1. ANTECEDENTES PERSONALES DE INTERÉS

El **antecedente personal de depresión** fue significativamente mayor en el grupo de pacientes con EP y TCI que en el grupo EP sin TCI (36,7% vs. 10%; $p = 0,03$). La razón entre la presencia *versus* la ausencia de depresión fue 5,2 veces mayor en los pacientes con EP con TCI en comparación con los pacientes con EP sin TCI. Esta asociación fue estadísticamente significativa [OR 5,2 (IC 95% 1,3 – 21,5); $p = 0,02$]. Tras ajustar el antecedente de depresión en función de la edad y la dosis de AD mediante un análisis multivariante, la asociación continuaba siendo significativa con una OR 2,06 (IC 95% 1,07 – 19; $p = 0,02$).

El antecedente de depresión fue también mayor en el grupo TCI sin EP que en el grupo EP sin TCI (53,3% vs. 10%; $p = 0,006$). No se encontraron diferencias al comparar el antecedente de depresión entre los grupos EP con TCI y TCI sin EP (ver Figura 20).

En el caso del **antecedente personal de ansiedad** fue mayor en el grupo TCI sin EP que en el grupo EP sin TCI (66,7% vs. 20%; $p = 0,006$) y fue mayor en el grupo EP con TCI que en el grupo EP sin TCI, aunque sin llegar a alcanzar en este caso la significación estadística (46,7% vs. 20%; $p = 0,05$). No se encontraron diferencias al comparar el antecedente personal de ansiedad entre los grupos EP con TCI y TCI sin EP.

El **antecedente personal de consumo excesivo de alcohol** fue mayor en el grupo TCI sin EP que en el grupo EP sin TCI (26,7% vs. 0%; $p = 0,004$) y también fue mayor en los pacientes con EP con TCI que EP sin TCI, sin llegar a alcanzar la significación estadística (16,7% vs. 0%; $p = 0,05$). No se encontraron diferencias al comparar el antecedente personal de depresión entre los grupos EP con TCI y TCI sin EP.

No se observaron diferencias significativas en cuanto al antecedente previo de **tabaquismo** al comparar ninguno de los tres grupos.

El **antecedente de abuso de sustancias** fue significativamente mayor en el grupo TCI sin EP en comparación con el grupo EP sin TCI (33,3% vs. 6,7%; $p = 0,02$). No se observaron diferencias significativas al comparar los grupos EP con TCI y EP sin TCI.

No se observaron diferencias significativas al analizar el **antecedente de trastorno de juego** en los grupos EP con TCI en comparación con el grupo EP sin TCI. Este antecedente fue significativamente mayor en el grupo TCI sin EP, en el que lo presentan el 100% de los pacientes, dado que es uno de los criterios de inclusión en el estudio para este grupo.

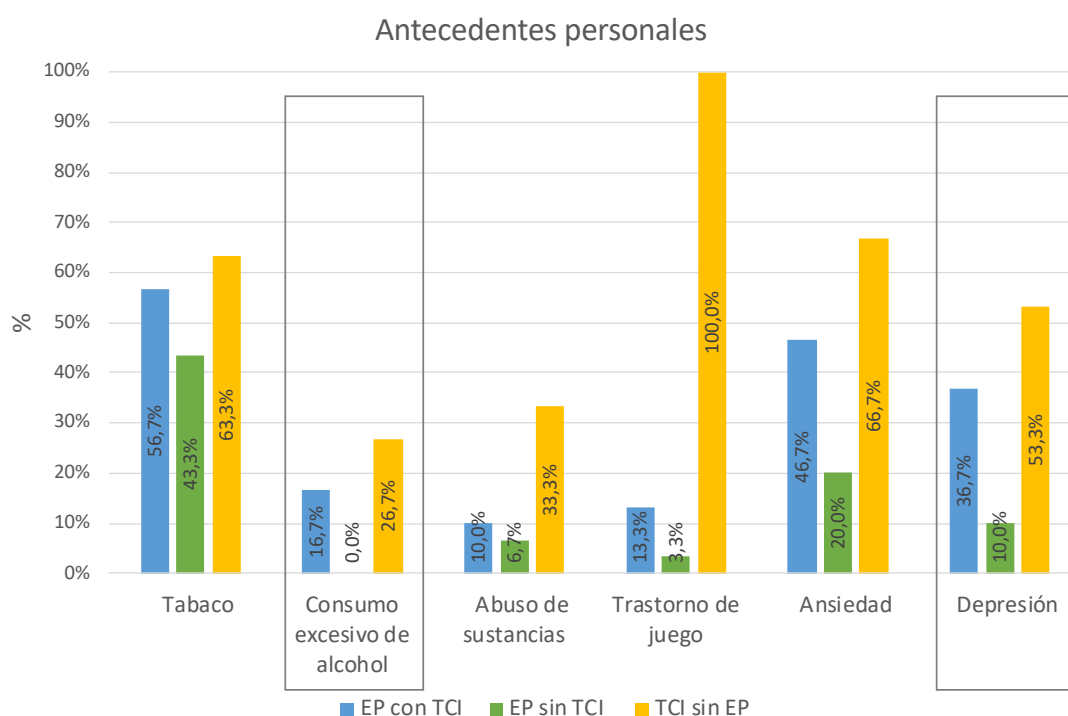


Figura 20. Comparación de antecedentes personales en los grupos EP sin TCI, EP con TCI y TCI sin EP.

4.2.2.2. ANTECEDENTES FAMILIARES DE INTERÉS

El **antecedente familiar de ansiedad** fue significativamente mayor en el grupo de EP con TCI que en el grupo de EP sin TCI (43,3 vs. 16,7%; $p = 0,04$). No se observaron diferencias al comparar el antecedente familiar de consumo excesivo de alcohol, abuso de sustancias, trastorno de juego o depresión entre los grupos EP con TCI y EP sin TCI.

No se encontraron diferencias significativas al analizar ninguno de los antecedentes familiares mencionados entre los grupos EP con TCI y TCI sin EP.

Los antecedentes familiares trastorno de juego y ansiedad fueron significativamente más prevalentes en el grupo TCI sin EP en comparación con el grupo EP sin TCI (26,7% vs. 3,3%; $p = 0,02$ y 43,3% vs. 16,7%; $p = 0,04$). No se encontraron diferencias al comparar los antecedentes familiares de depresión, consumo excesivo de alcohol ni abuso de sustancias entre estos dos grupos (ver Figura 21).

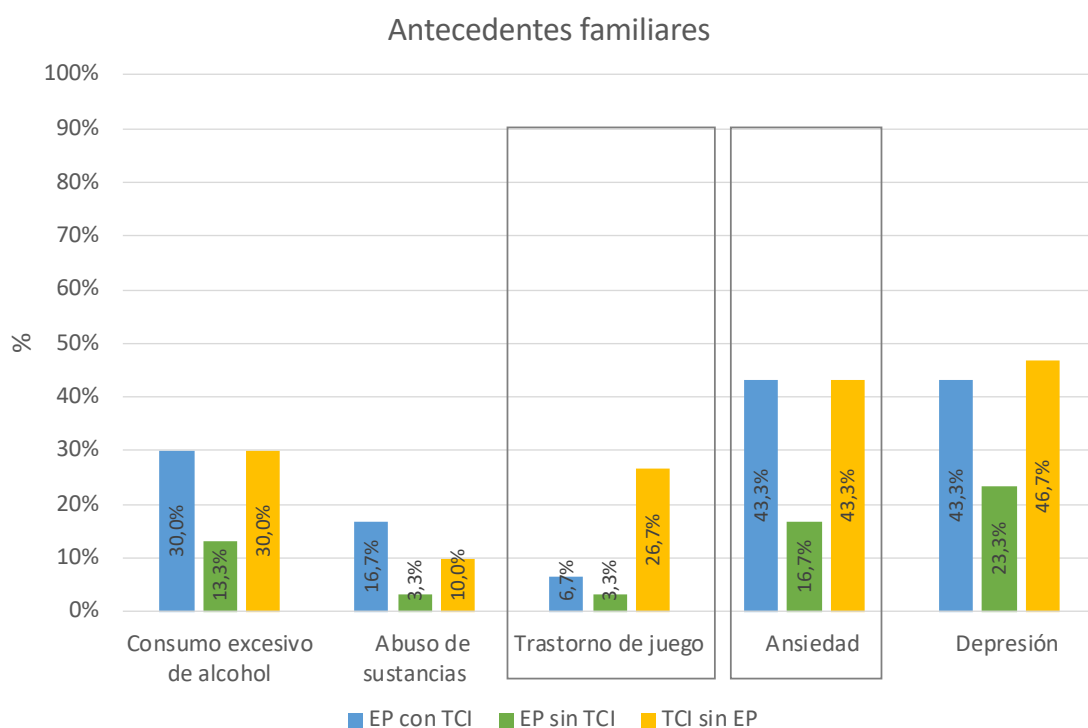


Figura 21. Comparación de antecedentes familiares en los grupos EP sin TCI, EP con TCI y TCI sin EP.

4.2.2.3. SÍNTOMAS PRODRÓMICOS

La prevalencia de **TCSR previo** al diagnóstico de la enfermedad fue significativamente mayor en los pacientes con EP y TCI que en los pacientes con EP sin TCI (56,3% VS. 23,3%; $p=0,03$). La razón entre la presencia *versus* la ausencia de TCSR fue 3,8 veces mayor en los pacientes con EP con TCI en comparación con los pacientes con EP sin TCI. Esta asociación fue estadísticamente significativa [OR 3,8 (IC 95% 1,2 – 11,5); $p = 0,02$].

El antecedente de TCSR fue también significativamente mayor en el grupo EP con TCI que el grupo TCI sin EP (56,3% vs. 13,4%; $p = 0,002$) (ver Figura 22).

La presencia de **hiposmia** fue significativamente más prevalente en el grupo EP con TCI que en el grupo TCI sin EP y en el grupo EP sin TCI que en el grupo TCI sin EP (56,3% vs. 10%; $p = 0,0006$ y 46,7% vs. 10%; $p = 0,003$ respectivamente). No se encontraron diferencias al comparar el antecedente de hiposmia entre los grupos EP con TCI y EP sin TCI.

El **antecedente personal de depresión**, comentado en apartado previo e incluido de nuevo al tratarse un síntoma prodrómico, fue significativamente mayor en el grupo de pacientes con EP y TCI que en el grupo EP sin TCI (36,7% vs. 10%; $p = 0,03$) y en el grupo TCI sin EP que en el grupo EP sin TCI (53,3% vs. 10%; $p = 0,006$). No se encontraron diferencias al comparar el antecedente personal de depresión entre los grupos EP con TCI y TCI sin EP.

No se encontraron diferencias significativas al comparar el antecedente de **estreñimiento** entre los tres grupos.

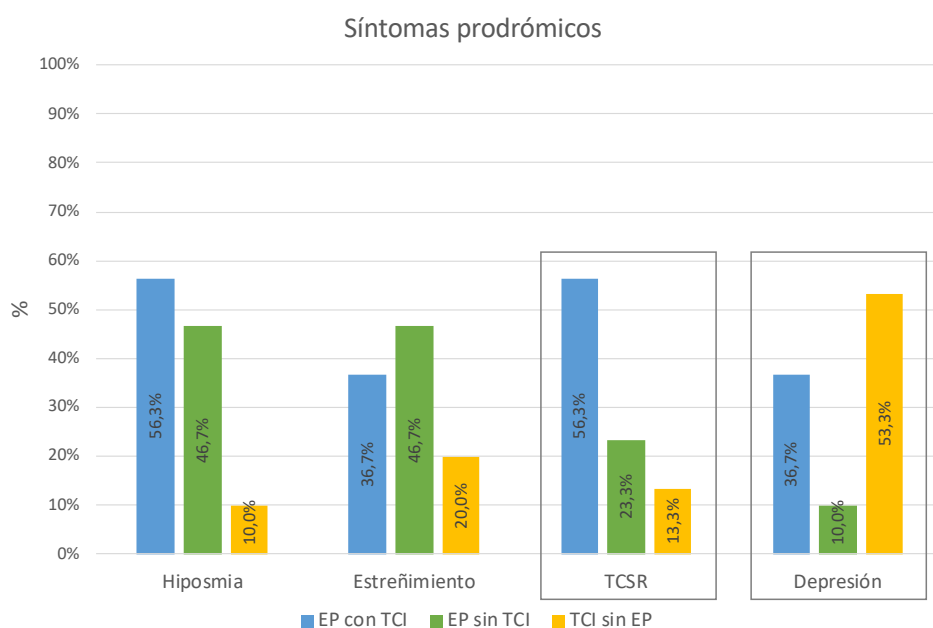


Figura 22. Comparación de síntomas prodrómicos en los grupos EP sin TCI, EP con TCI y TCI sin EP.

4.2.2.4. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS RELACIONADAS CON LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

La **edad media de inicio de la EP** de los pacientes con EP con TCI fue significativamente menor que la de los pacientes con EP sin TCI (52,8 vs. 58,1; $p=0,01$). Una edad de inicio de la enfermedad mayor se asoció con una menor probabilidad de presentar TCI [OR 0,92 (IC 95% 0,86– 0,98); $p = 0,01$].

Al comparar la prevalencia de **complicaciones motoras** en ambos grupos, no se observaron diferencias significativas en la frecuencia de fluctuaciones motoras ni discinesias entre ambos grupos. Tampoco se observaron diferencias al comparar el tiempo transcurrido entre el inicio de la enfermedad y el desarrollo de complicaciones motoras entre ambos grupos (ver Figura 23).

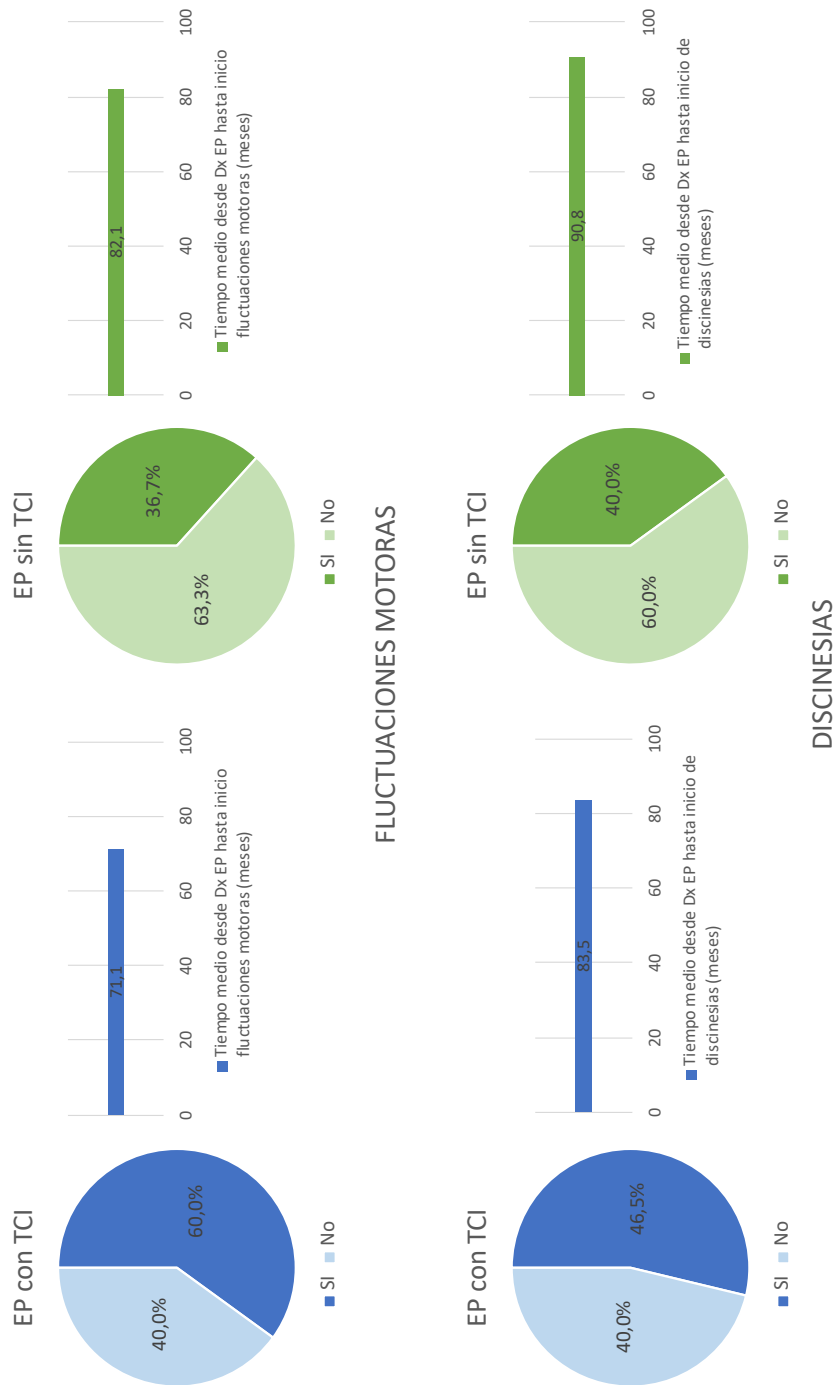


Figura 23. Comparación de la presencia de complicaciones motoras (fluctuaciones motoras y discinesias) y del tiempo medio hasta el desarrollo de las mismas tras el diagnóstico de EP en los grupos EP con TCI y EP sin TCI.

Con respecto al **tratamiento farmacológico recibido**, todos los pacientes con EP incluidos en el estudio recibieron tratamiento con AD. No se observaron diferencias significativas entre ambos grupos al comparar la dosis máxima de AD recibida medida en dosis equivalente de levodopa ni el tiempo transcurrido desde el inicio de la enfermedad hasta el inicio de tratamiento con AD. Tampoco se observaron diferencias estadísticas significativas al analizar el tipo de AD recibido por ambos grupos (ver Figura 24).

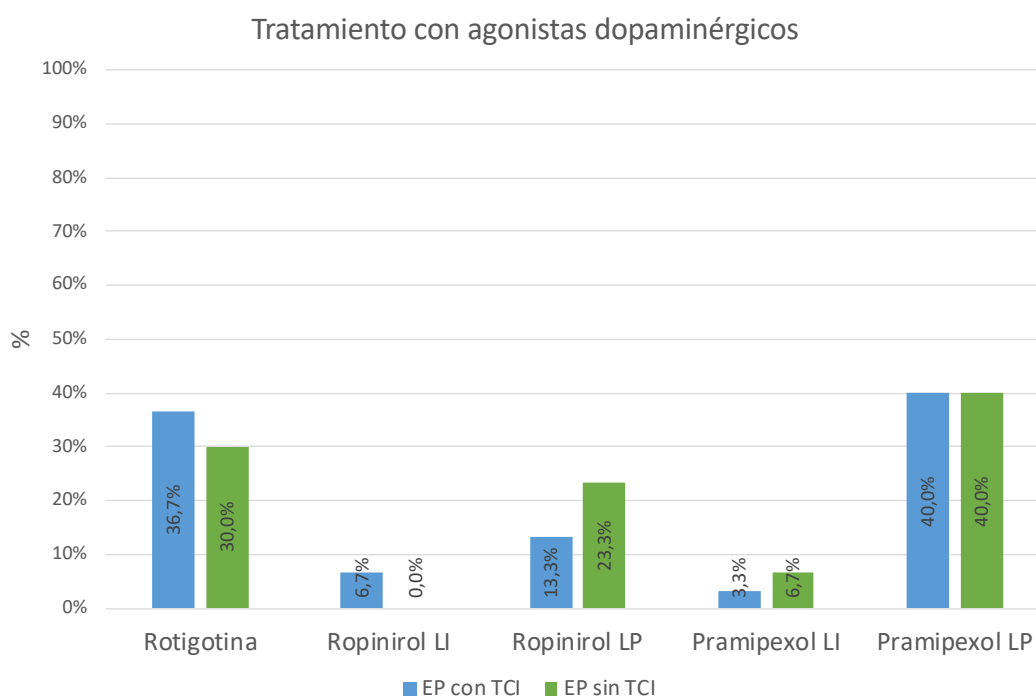


Figura 24. Comparación del tratamiento con agonistas dopaminérgicos en los grupos EP con TCI y EP sin TCI.

Al analizar el resto de fármacos antiparkinsonianos recibidos, se observó una menor prevalencia de tratamiento con safinamida en el grupo de pacientes con EP y TCI que en el grupo de pacientes con EP sin TCI. No se observaron diferencias en el resto de fármacos antiparkinsonianos analizados, incluyendo levodopa, rasagilina, entacapona, opicapona y amantadina. Tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas al comparar la dosis equivalente de levodopa total recibida entre ambos grupos.

Con respecto al uso de otros fármacos, la frecuencia de tratamiento con antidepresivos, ansiolíticos y opiáceos fue significativamente mayor en el grupo de pacientes con EP con TCI que en el grupo de EP sin TCI (23,3% vs. 3,3%; $p=0,04$).

4.2.2.5. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS RELACIONADAS CON EL TRASTORNO DE CONTROL DE IMPULSOS

La **edad media de inicio del TCI** de los pacientes con EP con TCI fue significativamente mayor que la de los pacientes con TCI sin EP (56,9 vs. 32,9; $p < 0,001$).

Con respecto al **número de TCI**, el grupo EP con TCI presentó la combinación de 2 o más TCI de forma simultánea que el grupo TCI sin EP, donde con frecuencia únicamente se detectó un subtipo de TCI (56,7% vs. 10%, $p = 0,003$) (ver Figura 25).

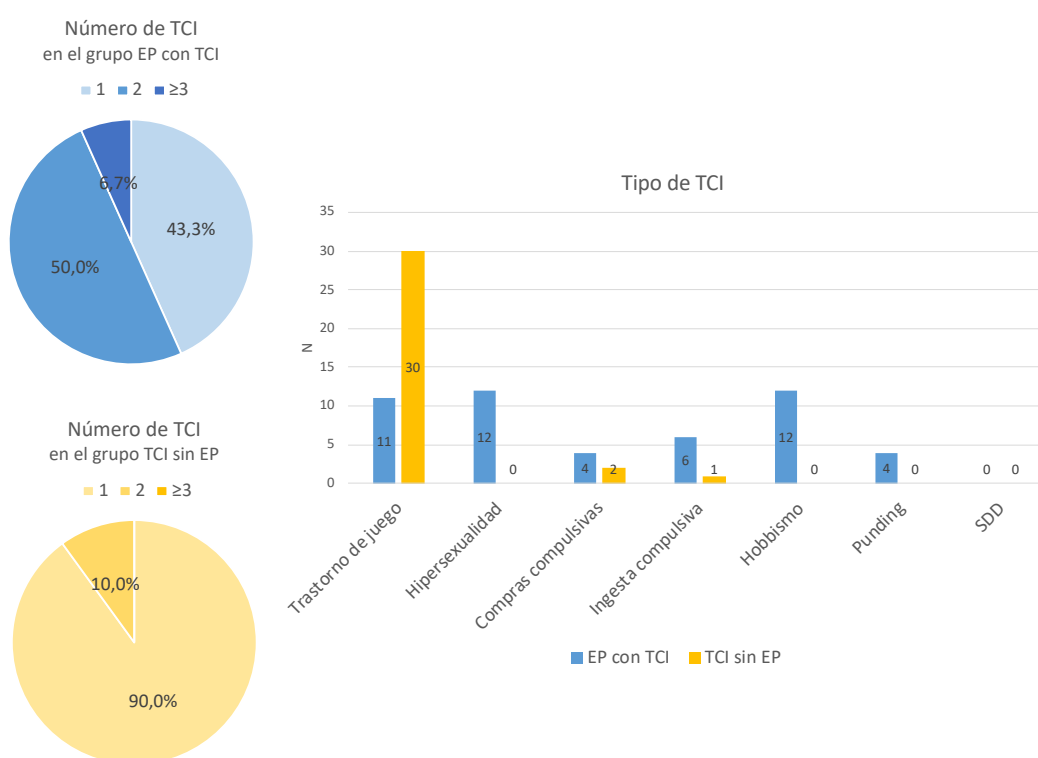


Figura 25. Comparación del número y tipo de TCI en los grupos EP con TCI y TCI sin EP.

En cuanto a las medidas realizadas para el tratamiento específico del TCI, además de las acciones tomadas en cuanto el tratamiento con AD recogidas en el apartado 4.1.2, el tratamiento combinado con psicología y psicofármacos (antidepresivos, benzodiazepinas y antipsicóticos) fue significativamente más frecuente en grupo TCI sin EP que en EP sin TCI (56,7% vs. 0%; $p < 0,001$), así como el tratamiento exclusivo con psicología (36,7% vs. 0%; $p < 0,001$). Únicamente 3 pacientes del grupo EP con TCI recibieron tratamiento farmacológico específico, consistiendo en los 3 casos en neurolepticos (ver Figura 26).

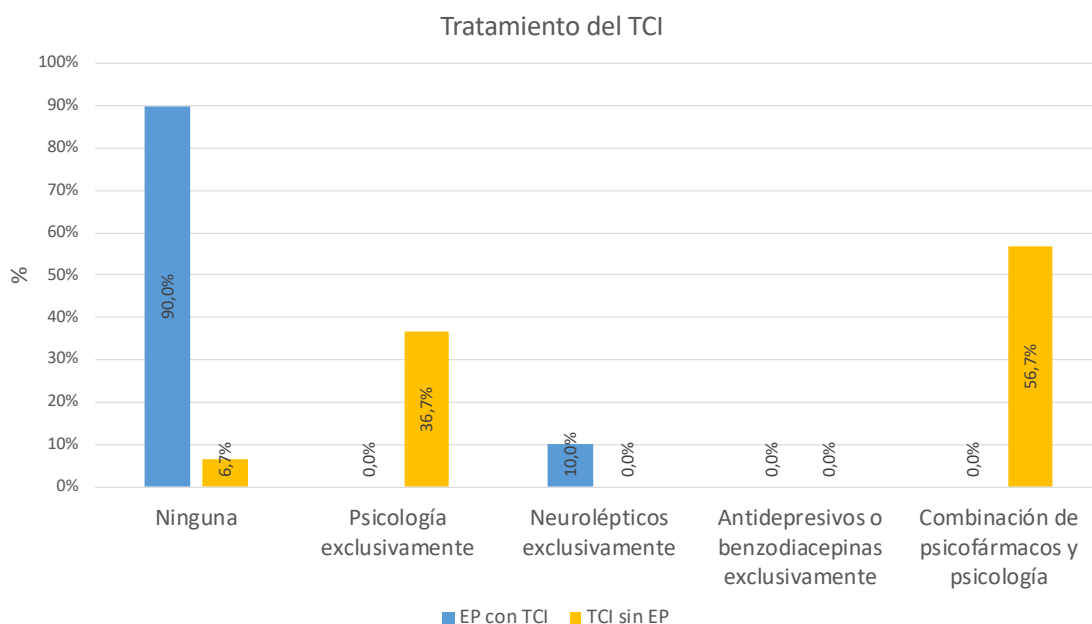


Figura 26. Comparación de las medidas realizadas para el tratamiento del TCI en los grupos EP con TCI y TCI sin EP (no incluye acción realizada sobre el tratamiento con AD).1091

4.2.3. VALORACIÓN COGNITIVA

No se observaron diferencias estadísticamente significativas al comparar la puntuación media obtenida en los test MMSE¹⁷⁷, test de MoCA¹⁷⁸, FAB¹⁸⁰, test de fluencia verbal semántica¹⁸², Digit Span directo e indirecto¹⁸¹ y test de Stroop¹⁸⁴ entre los grupos EP con TCI y EP sin TCI. La puntuación media en el **test de fluencia verbal fonética**¹⁸² fue significativamente mayor en el grupo de EP sin TCI que EP con TCI (17,8 vs. 15,5; $p=0,04$).

No se encontraron diferencias significativas al comparar la puntuación media obtenida en los test cognitivos anteriormente mencionados entre los grupos EP con TCI y TCI sin EP y los grupos EP sin TCI y TCI sin EP, salvo en el caso del test de Stroop subapartado colores y subapartado palabras y colores, en los que se encontraron puntuaciones más elevadas en el grupo TCI sin EP que en el grupo EP con TCI (ver Tabla 4).

	EP + TCI	EP sin TCI	TCI sin EP	Valor de <i>p</i>		
	m ± DE	m ± DE	m ± DE	EP+TCI vs. EP sinTCI	EP+TCI vs. TCI sinEP	EP sinTCI vs. TCI sinEP
MMSE	28,2 ± 3,3	28,8 ± 1,4	28,9 ± 2,0	0,87	0,28	0,2
MoCA Test	26,0 ± 4,6	26,6 ± 2,7	27,5 ± 3,6	0,9	0,05	0,27
FAB	16,1 ± 3,3	16,3 ± 1,8	16,7 ± 2,34	0,42	0,44	0,09
Test de fluencia verbal						
Fonética	15,5 ± 8,6	17,8 ± 6,0	16,4 ± 6,1	0,04	0,21	0,3
Semántica	23,9 ± 13,9	20,5 ± 8,2	22,9 ± 6,8	0,32	0,56	0,21
Digit Span						
Directo	5,2 ± 1,4	5,2 ± 1,3	5,9 ± 1,7	0,9	0,06	0,06
Inverso	3,5 ± 1,3	3,3 ± 1,1	3,9 ± 1,7	0,45	0,30	0,09
Test de Stroop						
Stroop Palabras – PD	102,8 ± 24,5	105,8 ± 16,4	107,3 ± 24,4	0,9	0,51	0,78
Stroop Palabras – t	42,9 ± 10,9	42,9 ± 9,8	45,7 ± 8,8	0,8	0,42	0,25
Stroop Colores – PD	66,1 ± 14,1	67,9 ± 11,8	72,9 ± 17,7	0,7	0,1	0,2
Stroop Colores – t	40,5 ± 9,3	42,2 ± 8,4	47,0 ± 11,3	0,45	0,02	0,07
Stroop Palabras y col – PD	40,3 ± 9,5	42,6 ± 12,7	47,9 ± 13,4	0,46	0,02	0,12
Stroop Palabras y Col – t	41,4 ± 10,4	43,2 ± 11,6	48,4 ± 11,2	0,53	0,01	0,08
Stroop Interferencia – PD	0,9 ± 10,2	3,3 ± 13,5	4,4 ± 9,8	0,43	0,18	0,29
Stroop Interferencia - t	47,4 ± 11,2	47,7 ± 9,6	52,4 ± 10,8	0,9	0,08	0,08

Tabla 4. Comparación de las escalas de valoración cognitiva entre los grupos EP con TCI, EP sin TCI y TCI sin EP.

4.2.4. VALORACIÓN DE LOS SÍNTOMAS MOTORES Y NO MOTORES

En el **análisis de los síntomas motores**, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos EP con TCI y EP sin TCI al comparar las puntuaciones medias obtenidas en la escala UPDRS III¹⁵² ni en el estadio de la escala de Hoehn & Yahr¹⁷⁴. Tampoco se observaron diferencias significativas al comparar la puntuación media obtenida en las escalas UPRS I, II, IV y puntuación total.

En cuanto a la valoración de **síntomas no motores** mediante la Escala de síntomas no motores en EP¹⁷⁵, se observó que la carga de síntomas no motores fue significativamente mayor en el grupo EP con TCI en comparación con el grupo EP sin TCI (11,9 vs.7,6; p=0,002).

4.2.5. VALORACIÓN DEL TCI, TRASTORNO DE JUEGO E IMPULSIVIDAD

Al comparar los resultados obtenidos en la **escala QUIP-RS¹⁵⁰** entre los grupos EP con TCI y EP sin TCI, las puntuaciones obtenidas en los ítems trastorno de juego, hipersexualidad, compras compulsivas, ingesta compulsiva de alimentos y la combinación *hobbismo-punding* fue significativamente mayor en el grupo clasificado como EP con TCI que en el grupo EP sin TCI. En cuanto al SDD, únicamente un paciente del grupo EP con TCI obtuvo una respuesta positiva, sin diferencias significativas entre ambos grupos. La puntuación total de los 4 TCI clásicos (trastorno de juego, hipersexualidad, compras compulsivas e ingesta compulsiva) fue significativamente mayor en el grupo EP con TCI que en el grupo EP sin TCI (puntuación media 13,9 vs. 5,6; $p < 0,001$) (ver Figura 27).

Al comparar los resultados de la escala QUIP-RS entre los grupos EP con TCI y TCI sin EP, se observó que la puntuación media obtenida en el ítem juego patológico fue significativamente mayor en el grupo TCI sin EP en comparación con EP con TCI (4,0 vs. 1,0; $p = 0,01$), y la puntuación en el ítem combinado *hobbismo-punding* fue significativamente mayor en el grupo EP con TCI que en TCI sin EP (7,0 vs. 3,3; $p = 0,001$). No se observaron diferencias significativas en las puntuaciones medias obtenidas en los ítems hipersexualidad, compras compulsivas, ingesta compulsiva, puntuación TCI total ni SDD entre los grupos EP con TCI y TCI sin EP (ver Figura 28).

Por último, al comparar los resultados obtenido en la escala QUIP-RS entre los grupos EP sin TCI y TCI sin EP, se observaron puntuaciones medias significativamente mayores en todos los ítems de la escala en el grupo TCI sin EP que en EP sin TCI, salvo en el caso de *hobbismo-punding* y SDD en el que no se incluyó ningún paciente.

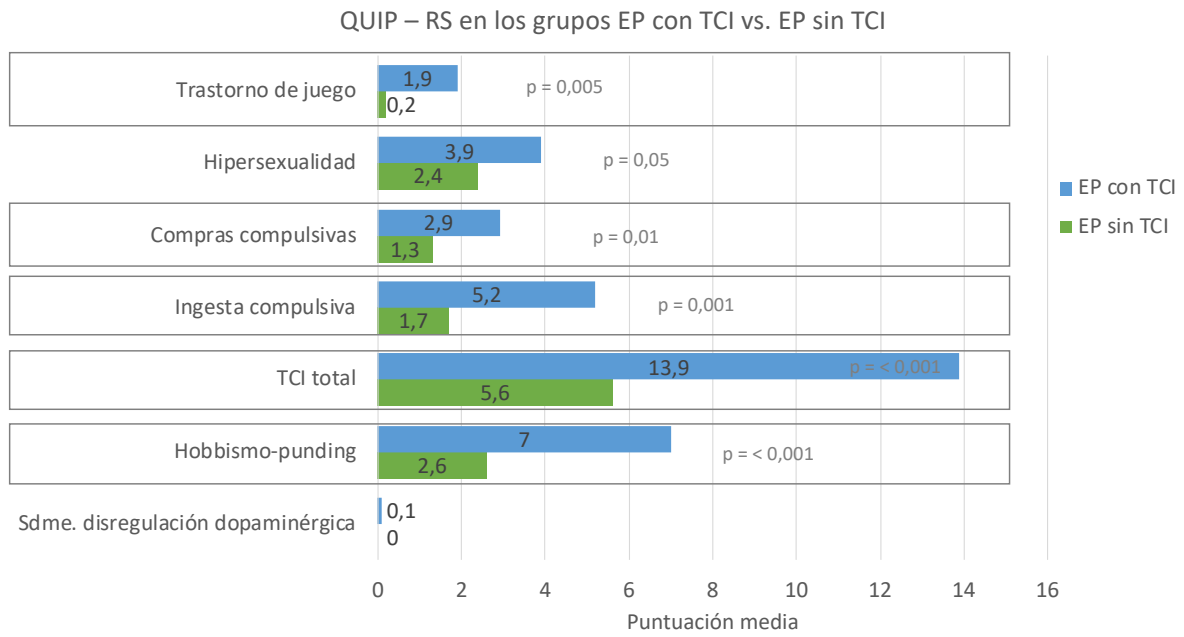


Figura 27. Comparación de la puntuación en la escala QUIP – RS en los grupos EP con TCI y EP sin TCI.

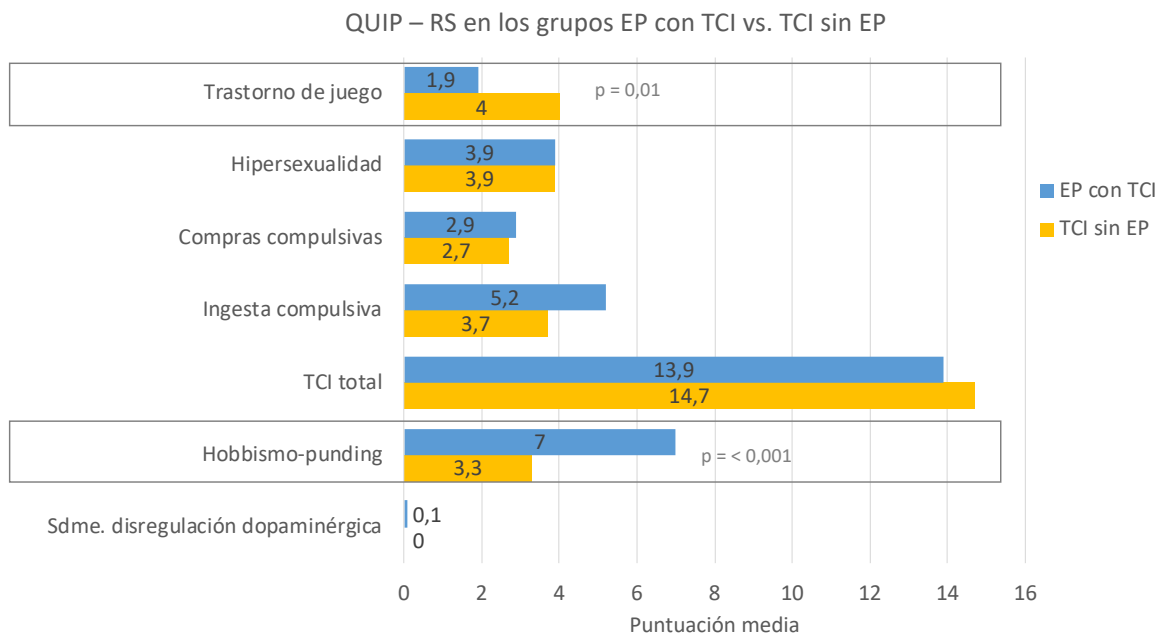


Figura 28. Comparación de la puntuación en la escala QUIP – RS en los grupos EP con TCI y TCI sin EP.

En cuanto a la puntuación en la **escala de impulsividad de Barrat**¹⁸⁵, al comparar los resultados obtenidos en los grupos EP con TCI y EP sin TCI, se observaron puntuaciones medias significativamente superiores en impulsividad cognitiva (19,7 vs. 16,9; $p = 0,01$), impulsividad no planificada (23,9 vs. 20,4; $p = 0,004$) e impulsividad total (64,3 vs. 57,2; $p = 0,012$) en el grupo de pacientes con EP y TCI con respecto al grupo de pacientes con EP sin TCI. No se observaron diferencias en la puntuación media de impulsividad motora (ver Figura 29).

En la comparación de los resultados obtenidos en la escala de impulsividad de Barrat entre los grupos EP con TCI y TCI sin EP, se observaron puntuaciones medias significativamente superiores en impulsividad motora (25,4 vs. 20,5; $p = 0,004$), impulsividad no planificada (28,1 vs. 23,9; $p = 0,003$) e impulsividad total (72,7 vs. 64,3; $p = 0,01$) en el grupo de pacientes con TCI sin EP con respecto al grupo de pacientes con EP con TCI. No se observaron diferencias en la puntuación media de impulsividad cognitiva (ver Figura 30).

Por último, al comparar los resultados medios obtenidos en la escala de Barrat entre los grupos TCI sin EP y EP sin TCI, se observaron puntuaciones medias significativamente superiores en puntuación global y en todos los subapartados en el grupo TCI sin EP con respecto a EP sin TCI.

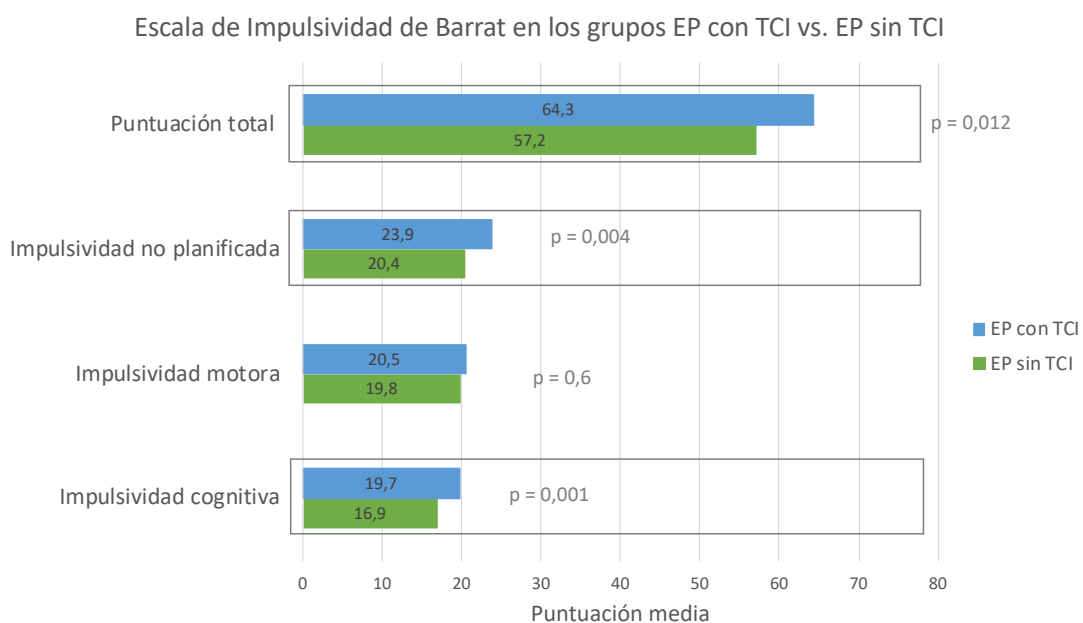


Figura 29. Comparación de la puntuación en la escala de impulsividad de Barrat en los grupos EP con TCI y EP sin TCI.

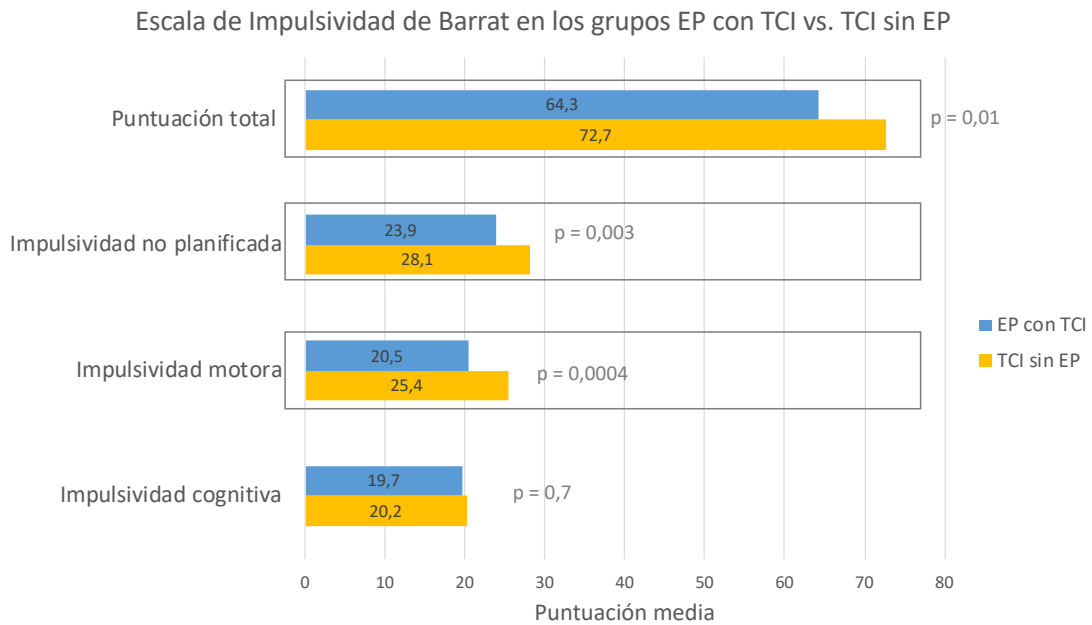


Figura 30. Comparación de la puntuación en la escala de impulsividad de Barrat en los grupos EP con TCI y TCI sin EP.

En cuanto a la medida del juego mediante la escala **SOGS**¹⁸⁷, la puntuación media fue significativamente mayor en el grupo de pacientes con EP con TCI que en el grupo de pacientes con EP sin TCI (1,9 vs. 0,0; $p = 0,001$), en el grupo TCI sin EP que en el grupo EP con TCI (11 vs. 1,9; $p < 0,001$) y en el grupo TCI sin EP que en el grupo EP sin TCI (11,0 vs. 0,0; $p < 0,001$) (ver Figura 31).

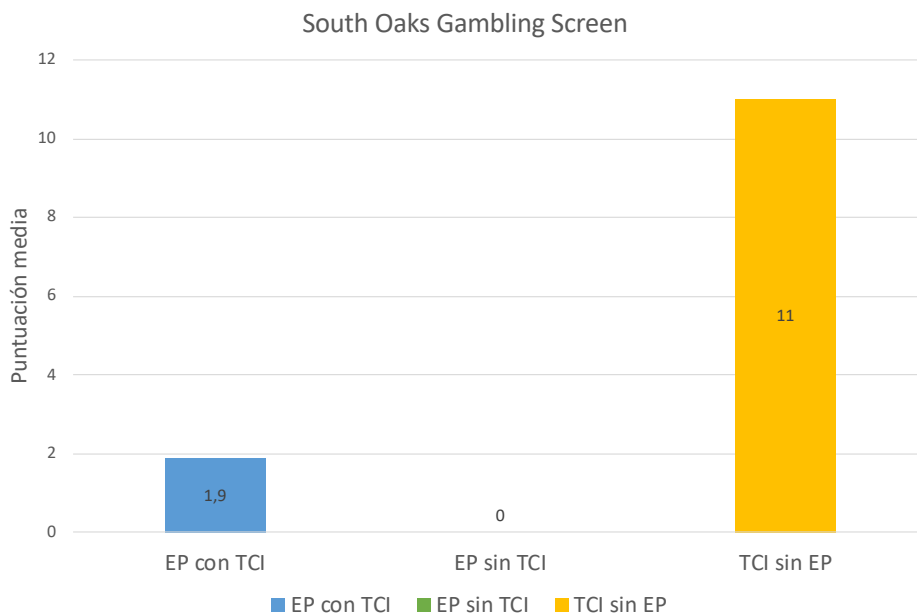


Figura 31. Comparación de la puntuación en la escala SOGS en los grupos EP con TCI , EP sin TCI y TCI sin EP.

En la **escala MULTICAGE – CAD 4**¹⁸⁸, al comparar los grupos EP con TCI y EP sin TCI, se observó una mayor prevalencia de juego patológico en el grupo de pacientes EP con TCI en comparación con el grupo EP sin TCI (25,0% vs. 0%; $p = 0,003$). Al aplicar esta escala no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos al comparar la prevalencia de abuso/dependencia de OH, adicción a sustancias, trastorno de alimentación, adicción a internet, adicción a videojuegos, gasto compulsivo o adicción al sexo.

Al comparar los grupos EP con TCI y TCI sin EP, se observaron una puntuaciones significativamente mayores en los subapartados abuso/dependencia de alcohol y trastorno de juego en el grupo TCI sin EP que en el grupo EP con TCI (36,6% vs. 3,6%; $p = 0,007$ y 96,7% vs. 25,0%; $p < 0,001$ respectivamente).

Por último, en la comparación de los grupos EP sin TCI y TCI sin EP, se observaron puntuaciones significativamente mayores en los subapartados abuso/dependencia de alcohol (36,6% vs. 0%; $p = 0,003$), trastorno de juego (96,7% vs. 0%; $p < 0,001$) y gasto compulsivo (20% vs. 0%; $p = 0,02$) en el grupo TCI sin EP que en el grupo EP sin TCI (ver Figura 32).

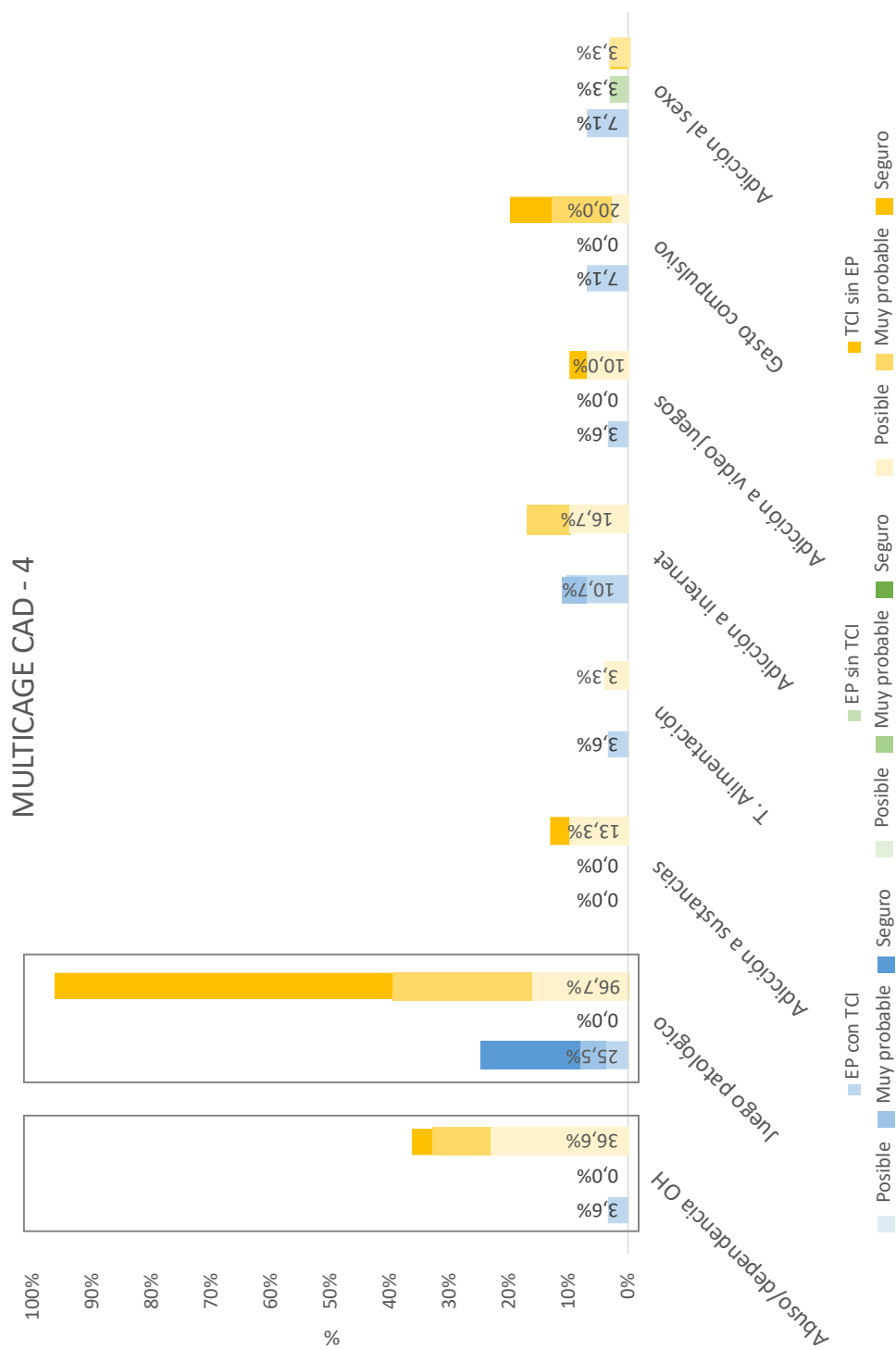


Figura 32. Comparación de la puntuación en la escala MULTICAGE CAD 4 en los grupos EP con TCI, EP sin TCI y TCI sin EP.

4.2.6. VALORACIÓN DE DEPRESIÓN, ANSIEDAD, APATÍA Y MANÍA.

Al analizar los resultados obtenidos en la **escala HADS¹⁹⁰** en los grupos EP con TCI y EP sin TCI, se observó una puntuación total significativamente mayor en el grupo EP con TCI (14,3 vs. 10,6; $p = 0,03$). No se observaron diferencias estadísticamente significativas al comparar la puntuación en depresión y ansiedad de forma independiente.

En la comparación de los grupos EP con TCI y TCI sin EP y EP sin TCI y TCI sin EP, no se observaron diferencias significativas en los subapartados depresión y ansiedad ni en la puntuación global.

En cuanto al análisis de las puntuaciones obtenidas en la **escala de manía de Young¹⁹¹**, el grupo de pacientes con EP y TCI obtuvo una puntuación media significativamente mayor que el grupo EP sin TCI (2,3 vs. 0,9; $p = 0,02$) y que el grupo TCI sin EP (2,3 vs. 0,4; $p = 0,003$). Sin embargo, ningún paciente del estudio en ninguno de los tres grupos superó la puntuación mínima para poder ser diagnosticado de posible manía mediante esta escala (puntos de corte mayor o igual a 20 para manía moderada, y mayor o igual a 30 para manía grave). No se observaron diferencias significativas al comparar las puntuaciones de los grupos EP sin TCI y TCI sin EP.

Con respecto a los resultados obtenidos en la **escala de apatía de Lille (LARS)¹⁹²**, se observó una prevalencia global de apatía significativamente mayor en el grupo EP con TCI que en el grupo EP sin TCI (23,3% vs. 10%; $p=0,04$). En el análisis por subcategorías, se observaron diferencias significativas en los ítems motivación y vida social, donde las puntuaciones fueron peores para el grupo EP con TCI en comparación con el grupo EP sin TCI ($-2,6 \pm 1,5$ vs. $-3,4 \pm 1,1$; $p = 0,01$ y $-1,7 \pm 1,6$ vs. $-2,6 \pm 1,4$; $p = 0,03$). No se observaron diferencias al comparar las subcategorías productividad, aficiones, Iniciativa, Búsqueda de novedades, emocional, preocupación y autoconsciencia.

Al comparar los resultados obtenidos en el grupo EP con TCI con respecto al grupo TCI sin EP, no se observaron diferencias significativas en la puntuación global ni en ninguna de las subcategoría de la escala LARS.

Por último, al comparar los resultados en los grupos EP sin TCI y TCI sin EP, se observó una prevalencia mayor de apatía en el grupo TCI sin EP medida mediante la puntuación total en la escala LARS (26,7% vs. 10%; $p = 0,01$). Al analizar las subcategoría de la escalas, se obtuvieron puntuaciones significativamente peores en aficiones, motivación y preocupación en el grupo TCI sin EP en comparación con el grupo EP sin TCI ($-0,9 \pm 2,3$ vs. $-1,9 \pm 2,1$; $p = 0,02$, $-1,7 \pm 2,2$ vs. $-3,4 \pm 1,1$; $p = 0,002$ y $-1,5 \pm 1,7$ vs. $-2,5 \pm 1,6$; $p = 0,02$ respectivamente) (ver Figura 33).

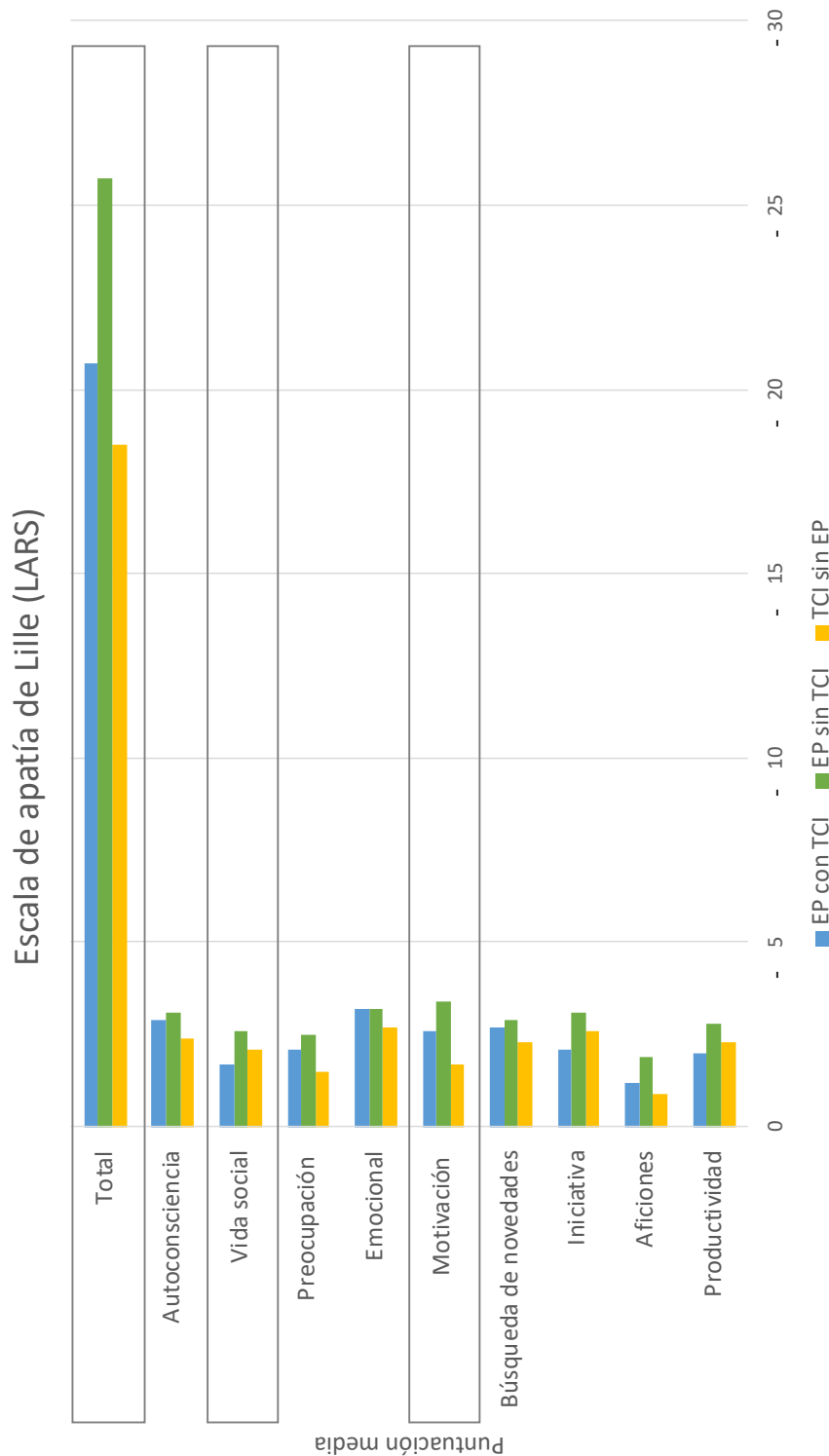


Figura 33. Comparación de la puntuación en la escala de apatía de Lille en los grupos EP con TCI, EP sin TCI y TCI sin EP.

Al analizar los resultados obtenidos en **la escala MINI¹⁹³**, no observaron diferencias significativas entre los grupos EP con TCI y EP sin TCI en cuanto a la valoración de episodio hipomaniaco o manía, agorafobia, fobia social, TOC, EEPT, abuso/dependencia de alcohol, trastorno por sustancias psicoactivas, trastornos psicóticos, anorexia nerviosa, bulimia nerviosa, trastorno de ansiedad generalizada ni trastorno antisocial de la personalidad. Tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas al comparar el riesgo de suicidio entre ambos grupos, si bien la prevalencia de este subapartado fue mayor en el grupo EP con TCI que en el grupo EP sin TCI sin llegar a alcanzar la significación estadística (25% vs. 6,7%; $p = 0,07$). La prevalencia de pacientes en los subapartados episodio depresivo mayor y trastorno de angustia también fue mayor en el grupo EP con TCI que en el grupo EP sin TCI, sin llegar a alcanzar la significación estadística (21,4% vs. 10%; $p = 0,2$ y 17,9% vs. 3.3%; $p = 0,09$).

En el análisis comparativo de resultados de la escala MINI entre los grupos EP con TCI y TCI sin EP, no se observaron diferencias significativas en ninguno de los subapartados de la escala.

Por último, al comparar los grupos EP sin TCI y TCI sin EP, se observó una prevalencia significativamente mayor de trastorno de angustia y episodio hipomaniaco en el grupo de pacientes con TCI sin EP que en EP sin TCI (30% vs 3,3%; $p = 0,01$ y 20% vs. 0%; $p = 0,02$ respectivamente). Sin llegar a alcanzar la significación estadística, también se observó una mayor prevalencia de episodio depresivo mayor, riesgo de suicidio, abuso/dependencia de alcohol, trastorno por sustancia psicoactivas y trastorno de ansiedad generalizada en el grupo TCI sin EP que en EP sin TCI (ver Figura 34).

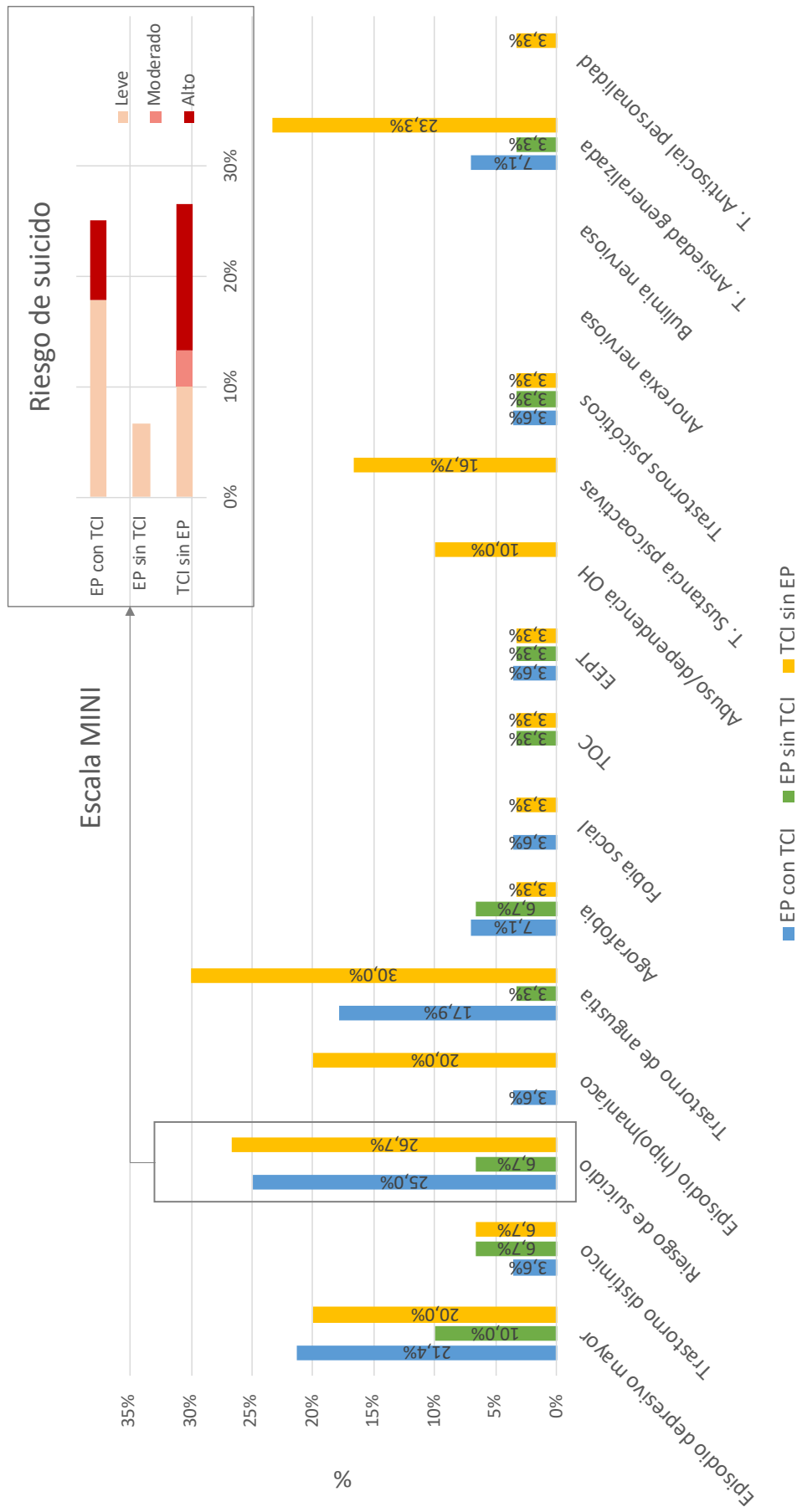


Figura 34. Comparación de la puntuación en la escala MINI en los grupos EP con TCI, EP sin TCI y TCI sin EP.

4.2.7. VALORACIÓN DEL IMPACTO EN LA CALIDAD DE VIDA Y DISCAPACIDAD

En el análisis de los resultados de la **escala PDQ-39**¹⁹⁶ en los grupos EP con TCI y EP sin TCI, se observaron puntuaciones medias significativamente peores en las subcategorías apoyo social y cognición en el grupo EP con TCI en comparación con el grupo EP sin TCI (17,3 vs. 8,3; $p = 0,02$ y 40,2 vs. 17,4; $p < 0,001$ respectivamente). No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos al comparar las subcategorías problemas de movilidad, actividades de la vida diaria, bienestar emocional, estigma, comunicación y malestar corporal.

Esta escala no fue administrada en el grupo TCI sin EP al tratarse de una escala clínica específica de EP (ver Figura 36).

En cuanto a la valoración de la discapacidad, no se observaron diferencias estadísticamente significativas al comparar la puntuación media obtenida en la EAVD S&E¹⁹⁵ entre los grupos EP con TCI y EP sin TCI. El grado de discapacidad según esta escala fue mayor en los grupos EP con TCI y EP sin TCI en comparación con el grupo TCI sin EP (79,6 vs. 99; $p < 0,001$ y 81,3 vs. 99; $p < 0,001$ respectivamente) (ver Figura 35).

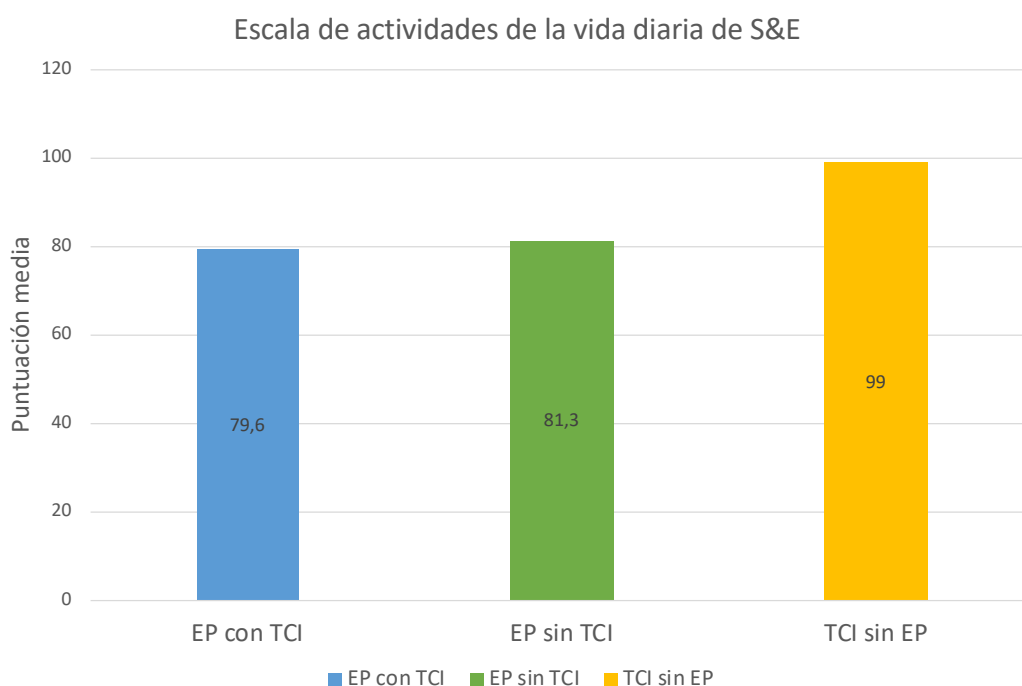


Figura 35. Comparación de la puntuación en la EAVD S&E en los grupos EP con TCI , EP sin TCI y TCI sin EP.

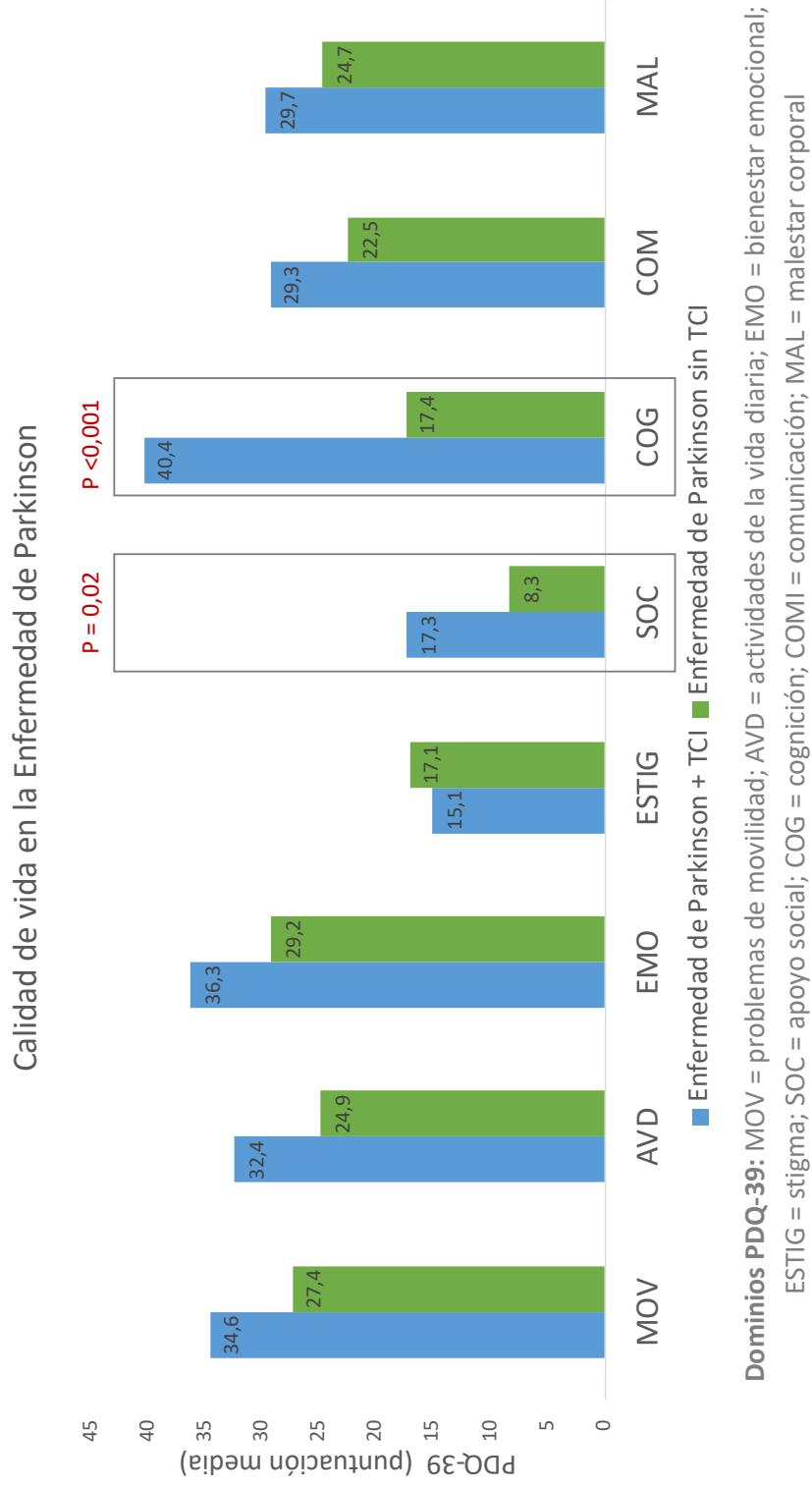


Figura 36. Comparación de la puntuación en la escala PDQ-39 en los grupos EP con TCI, EP sin TCI y TCI sin EP.

4.2.8. ESTUDIO GENÉTICO

De los 60 pacientes con EP incluidos en el estudio, disponían de estudio genético 22 pacientes del grupo EP con TCI y 21 pacientes del grupo EP sin TCI. En la Tabla 5 se exponen los resultados del estudio genético realizado.

	Grupo EP con TCI (n =22)	Grupo EP sin TCI (n=21)
	N (%)	N (%)
Mutación gen PRKN	3 (14,7%)	0 (0%)
Mutación gen LRRK2	2 (9,1%)	1 (4,8%)
Mutación GBA en heterocigosis	0 (0%)	2 (9,5%)
Mutación CGH1	1 (4,5%)	0 (0%)
Sin mutaciones detectadas	16 (72,7%)	18 (85,7%)

Tabla 5. Comparación de los resultados obtenidos en el estudio genético entre los grupos EP con TCI y EP sin TCI.

4.3. MODELO PREDICTIVO

En el análisis multivariante, la asociación de las 5 variables edad, sexo, impulsividad medida mediante la puntuación global en la escala de Barrat, antecedente personal de depresión y TCSR fue la combinación superior [área bajo la curva ROC (AUC) 0,81]. Basándonos en los riesgos proporcionales de cada una de las variables mencionadas, se propone un nomograma para estimar la probabilidad de TCI en pacientes con EP tratados con AD (ver Figura 37).

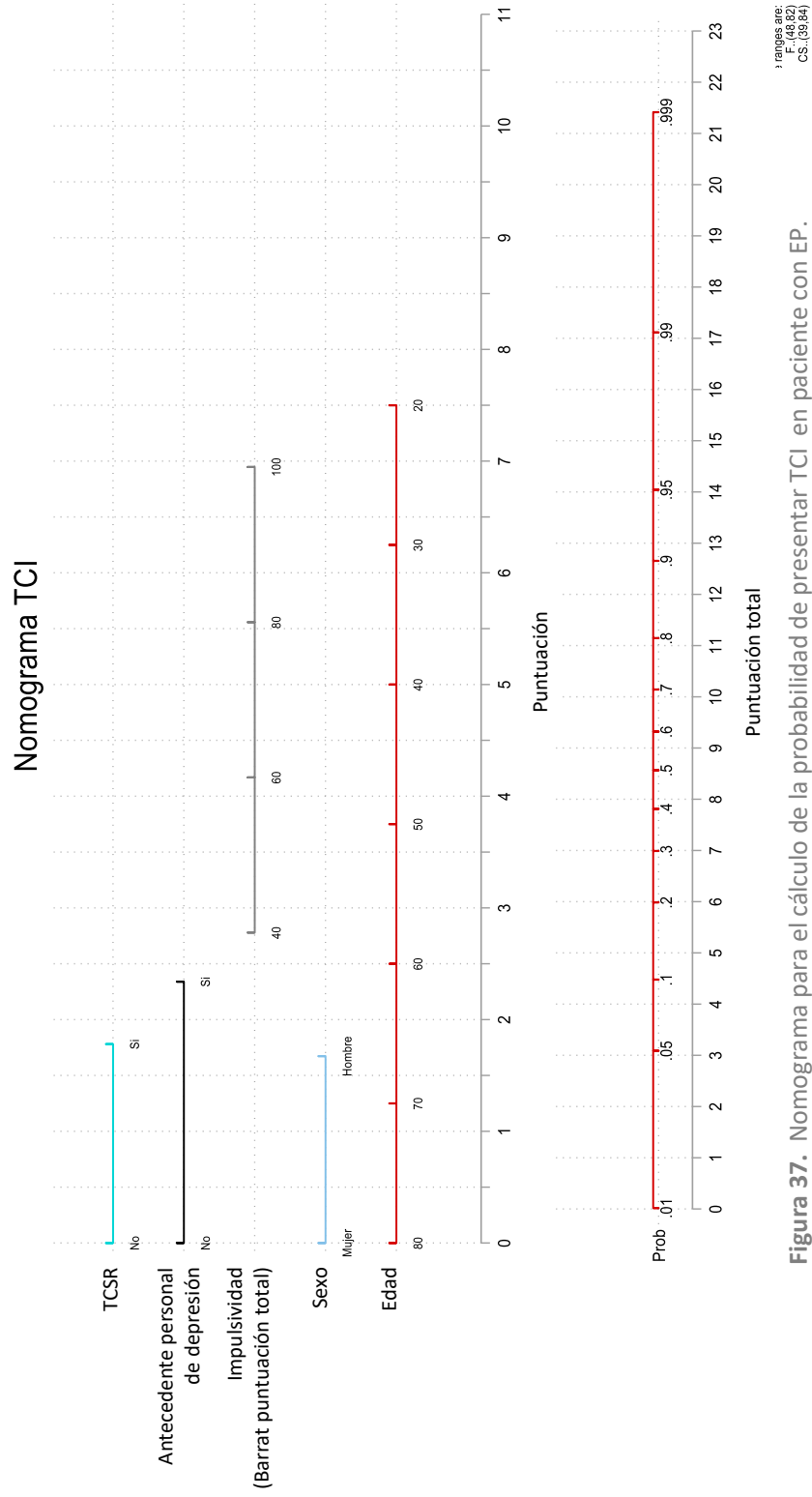


Figura 37. Nomograma para el cálculo de la probabilidad de presentar TCI en paciente con EP.

4.4. RESUMEN DE LOS RESULTADOS PRINCIPALES

En las siguientes tablas se resumen aquellos resultados más relevantes desde el punto de vista clínico en los que se observaron diferencias significativas entre los 3 grupos incluidos en el estudio. Se indican en rojo aquellos valores de *p* con resultado estadísticamente significativo.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DEMOGRÁFICAS

	Total de la muestra (n= 90)			Valor de <i>p</i>		
	EP + TCI (n = 30)	EP sin TCI (n = 30)	TCI sin EP (n = 30)	EP+TCI vs. EPsinTCI	EP+TCI vs. TCIsinEP	EPsinTCI vs. TCIsinEP
Edad, años (m ±DE)						
Inicio EP	52,8 ± 8,3	58,1 ± 8,4	-	0,01	-	-
Inicio TCI	56,9 ± 8,0	-	32,9 ± 16,7	-	<0,001	-
Estado civil [n (%)]						
Casado	24 (80,0%)	28 (93,3%)	14 (46,7%)	0,4	0,04	0,001
Ant. personales [n (%)]						
Depresión	11 (36,7%)	3 (10,0%)	16 (53,3%)	0,03	0,2	0,006
Ansiedad	14 (46,7%)	6 (20,0%)	20 (66,7%)	0,05	0,19	0,006
Abuso de alcohol	5 (16,7%)	0 (0,0%)	8 (26,7%)	0,05	0,5	0,004
Abuso de sustancias	3 (10,0%)	2 (6,7%)	10 (33,3%)	1,0	0,05	0,02
Ant. Familiares [n (%)]						
Ansiedad	13 (43,3%)	5 (16,7%)	13 (43,3%)	0,04	1,0	0,04
Ludopatía	2 (6,7%)	1 (3,3%)	8 (26,7%)	1,0	0,07	0,02
Ant. de TCSR [n (%)]	16 (56,3%)	7 (23,3%)	4 (13,3%)	0,03	0,02	0,5
Nº de TCI [n (%)]						
1	13 (43,3%)	-	27 (90,0%)	-	0,003	-
2	15 (50,0%)	-	3 (10,0%)			
3 o más	2 (6,7%)	-	0 (0,0%)			

EP = Enfermedad de Parkinson; TCI = Trastorno del control de impulsos; TCSR = trastorno de conducta del sueño REM.

ESCALAS CLÍNICAS DE VALORACIÓN COGNITIVA, NEUROPSIQUIÁTRICA Y CALIDAD DE VIDA.

	Total de la muestra (n=90)			Valor de <i>p</i>		
	EP + TCI (n = 30)	EP sin TCI (n = 30)	TCI sin EP (n = 30)	EP+TCI vs. EPsinTCI	EP+TCI vs. TCIsinEP	EPsinTCI vs. TCIsinEP
Fluencia verbal fonética (m ±DE)	16,4 ± 6,1	17,8 ± 6,0	16,4 ± 6,1	0,04	0,21	0,3
Escala impulsividad de Barrat (m ±DE)						
Cognitiva	19,7 ± 4,5	16,9 ± 3,6	20,2 ± 4,2	0,01	0,7	0,002
Motora	20,5 ± 5,3	19,8 ± 5,5	25,4 ± 6,9	0,6	0,004	0,001
No planificada	23,9 ± 5,1	20,4 ± 3,9	28,1 ± 5,3	0,004	0,003	<0,001
Total	64,3 ± 10,3	57,2 ± 11,0	72,7 ± 13,8	0,012	0,01	<0,001

CONT.

	Total de la muestra (n=90)			Valor de p		
	EP + TCI (n = 30)	EP sin TCI (n = 30)	TCI sin EP (n = 30)	EP+TCI vs. EPsinTCI	EP+TCI vs. TCIsinEP	EPsinTCI vs. TCIsinEP
QUIP-RS (m ±DE)						
Juego patológico	1,9 ± 3,3	0,2 ± 0,5	4 ± 4,6	0,005	0,01	<0,001
Hipersexualidad	3,9 ± 3,2	2,4 ± 2,2	3,9 ± 3,2	0,05	0,9	0,01
Compra compulsiva	2,9 ± 2,7	1,3 ± 1,8	2,7 ± 2,8	0,01	0,67	0,03
Ingesta compulsiva	5,2 ± 4,7	1,7 ± 2,2	3,7 ± 3,5	0,001	0,24	0,02
TCI total	13,9 ± 7,9	5,6 ± 4,9	14,7 ± 10,4	<0,001	0,7	0,000
<i>Hobbismo-punding</i>	7,0 ± 4,8	2,6 ± 2,7	3,3 ± 3	<0,001	0,001	0,28
SDD	0,1 ± 0,7	0 ± 0	-	0,3	0,3	-
HADS total (m ±DE)	14,3 ± 7,4	10,6 ± 7,9	13,2 ± 8,2	0,03	0,59	0,16
LARS (m ±DE)						
Productividad	-2 ± 2	-2,8 ± 1,4	-2,3 ± 1,7	0,14	0,49	0,29
Aficiones	-1,2 ± 2,5	-1,9 ± 2,1	-0,9 ± 2,3	0,23	0,41	0,02
Iniciativa	-2,1 ± 2,3	-3,1 ± 1,2	-2,6 ± 1,9	0,14	0,45	0,49
B. de novedades	-2,7 ± 1,6	-2,9 ± 2,0	-2,3 ± 2,1	0,42	0,38	0,09
Motivación	-2,6 ± 1,5	-3,4 ± 1,1	-1,7 ± 2,2	0,01	0,14	0,002
Emocional	-3,2 ± 1,2	-3,2 ± 1,1	-2,7 ± 1,7	0,9	0,30	0,35
Preocupación	-2,1 ± 1,9	-2,5 ± 1,6	-1,5 ± 1,7	0,49	0,12	0,02
Vida social	-1,7 ± 1,6	-2,6 ± 1,4	-2,1 ± 1,9	0,03	0,43	0,5
Autoconsciencia	-2,9 ± 1,4	-3,1 ± 1,0	-2,4 ± 1,8	0,7	0,25	0,2
Total	-20,7 ± 10,5	-25,7 ± 8,5	-18,5 ± 12,6	0,04	0,45	0,01
PDQ – 39 (m ±DE)						
Movilidad	34,6 ± 22,9	27,4 ± 25,1	-	0,24	-	-
Act. vida diaria	32,4 ± 24,6	24,9 ± 22,8	-	0,23	-	-
Emocional	36,3 ± 21,8	29,2 ± 25,6	-	0,25	-	-
Estigma	15,1 ± 23,0	17,1 ± 29,5	-	0,76	-	-
Social	17,3 ± 25,2	8,3 ± 21,6	-	0,025	-	-
Cognitivo	40,4 ± 21,5	17,4 ± 17,5	-	<0,001	-	-
Comunicación	29,3 ± 25,3	22,5 ± 26,6	-	0,3	-	-
Malestar	29,7 ± 28,7	24,7 ± 26,9	-	0,49	-	-
Escala de síntomas no motores (m ±DE)	11,9 ± 5,6	7,6 ± 4,7	-	0,02	-	-
SOGS (m ±DE)	1,9 ± 2,9	0,0 ± 0,0	11,0 ± 3,6	0,01	<0,001	<0,001
M. CAD 4 [n (%)]						
Abuso/dep. alcohol	1 (3,6%)	0 (0%)	11 (36,6%)	0,48	0,007	0,003
Juego patológico	6 (25%)	0 (0%)	29 (96,7%)	0,003	<0,001	<0,001
Gasto compulsivo	2 (6,7%)	0 (0%)	6 (20,0%)	0,2	0,2	0,02
Escala MINI [n (%)]						
Riesgo de suicidio	7 (25%)	2 (6,7%)	8 (26,7%)	0,07	1,0	0,07
Trastorno angustia	5 (17,9%)	1 (3,3%)	9 (30%)	0,09	0,36	0,01

HADS = Hospital anxiety and depression scale; LARS = Lille apathy rating scale; MINI = Mini international neuropsychiatric interview; M. CAD 4 = Multicage CAD 4; PDQ-39 = Parkinson's disease questionnaire-39; QUIP-RS = Questionnaire for impulsive compulsive disorders in Parkinson's disease rating Scale; SDD = síndrome de desregulación dopaminérgica; SOGS = South Oaks Gambling Screen

Tabla 6. Resumen de los principales resultados: comparación de los características clínicas, demográficas, escalas de valoración cognitiva, evaluación neuropsiquiátrica y calidad de vida entre los grupos EP con TCI, EP sin TCI y TCI sin EP.

5. DISCUSIÓN

El presente trabajo se ha realizado con el principal objetivo de identificar las diferencias existentes en el perfil clínico, neuropsicológico y conductual entre los pacientes con EP que desarrollan TCI y aquellos pacientes con EP que no lo desarrollan tras ser tratados con AD. Teniendo en cuenta la vinculación entre la exposición a AD y el desarrollo de TCI, la identificación de factores asociados a un mayor riesgo de desarrollo de TCI podría constituir una herramienta útil en la práctica clínica a la hora de individualizar el tratamiento farmacológico de los pacientes con EP. Como aspecto original y novedoso con respecto a estudios previos, se introdujo como control un grupo de pacientes sin EP con diagnóstico de TCI formado por 30 pacientes con trastorno de juego procedentes de consultas de Psiquiatría y de asociaciones de juego que colaboraron en el desarrollo de este trabajo. La hipótesis inicial planteaba que los pacientes con EP y TCI presentarían un perfil clínico, neuropsicológico y conductual diferente de los pacientes con EP sin TCI. Del mismo modo, se esperaba encontrar características comunes entre los pacientes con EP con TCI y los pacientes con TCI sin EP (trastorno de juego). Como objetivos secundarios pretendimos identificar las características clínicas y demográficas relacionadas con la presencia de TCI, establecer la frecuencia de alteraciones psiquiátricas en la muestra de estudio así como evaluar el impacto del TCI en la calidad de vida y analizar la relación entre la terapia de sustitución dopaminérgica y la presencia de TCI. Por último, en un subgrupo de pacientes de los grupos EP con TCI y EP sin TCI se evaluó la influencia del perfil genético en la presencia de TCI. A continuación se profundizará en los principales resultados obtenidos en este estudio. Por ser de especial interés, se tratarán por separado los resultados referentes a la relación entre TCI y las variables apatía, depresión y TCSR en el apartado 5.2.

5.1. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS GENERALES

5.1.1. DATOS DEMOGRÁFICOS Y CARACTERÍSTICAS RELACIONADAS CON LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

Las **características demográficas** de los pacientes incluidos en este estudio (edad, sexo y estado civil) se encuentran en consonancia con los datos publicados hasta la fecha^{59,197}. La edad de inicio de la enfermedad de los pacientes con EP y TCI fue menor que la de los pacientes con EP sin TCI, con una edad media de inicio de 52,8 años y de 58,1 años respectivamente. Se encontró una correlación inversa entre la edad de inicio de la enfermedad y la probabilidad de presentar TCI con una OR 0,92. Este dato refleja que los pacientes con EP que desarrollan TCI se caracterizan por ser más jóvenes¹⁹⁷.

La proporción de varones frente a mujeres fue mayor en los tres grupos, sin que se observasen diferencias significativas en el análisis comparativo. Este aspecto también concuerda con los datos conocidos hasta la fecha: los grandes estudios epidemiológicos muestran que la EP afecta predominantemente a varones^{1,8}. Además, la mayor parte de los estudios referentes al TCI en la EP también muestran una mayor proporción de varones entre aquellos que padecen trastornos compulsivos⁵⁹. Un ejemplo es el estudio DOMINION, en el que el 64% de los pacientes con TCI eran varones⁶². Teniendo en cuenta que la prevalencia de EP es mayor en hombres que en mujeres, es difícil precisar si el sexo masculino es un factor de riesgo para el desarrollo de TCI o es consecuencia de la propia distribución por sexos en la EP. En cuanto al trastorno de juego en la población general, históricamente ha sido mayor en hombres que en mujeres con una ratio aproximada de 2:1, aunque esta diferencia podría estar estrechándose en los últimos años⁸².

En cuanto al estado civil de los pacientes, el ser soltero se ha relacionado en distintas publicaciones con un mayor riesgo de desarrollo de TCI en la EP⁵⁹. Del mismo modo, un reciente estudio muestra que el estado civil soltero se relaciona con un importante incremento en la prevalencia de trastorno de juego en la población general, y el desarrollo de este último se relaciona con un incremento de separaciones/divorcio¹⁹⁸. En el presente trabajo a pesar de que el estado civil soltero fue predominante en los grupos con TCI en comparación con el grupo EP sin TCI, esta diferencia no llegó a alcanzar la significación estadística, posiblemente a causa del limitado tamaño muestral del estudio. También se observó, sin llegar a la significación estadística, una proporción decreciente de estado civil casado entre los grupo EP sin TCI, EP con TCI y TCI sin EP. Este resultado pone de manifiesto el papel protector que la red sociofamiliar genera en el desarrollo de TCI, así como la importante disrupción que estos trastornos generan en la vida personal y familiar de los pacientes que los padecen, dato que queda especialmente reflejado en el grupo de pacientes con trastorno de juego.

En análisis de las **características relacionadas con la propia EP** entre los dos grupos con este diagnóstico no reveló diferencias significativas en la severidad de los síntomas motores medida mediante la escala UPDRS III y mediante la escala de *Hoehn y Yahr*, siendo ambos grupos comparables en este sentido.

Con respecto a las complicaciones motoras, algunos estudios han mostrado una mayor prevalencia de TCI en pacientes con EP con discinesias en comparación con aquellos pacientes con EP que no las desarrollan. Esto sugiere por tanto una interrelación entre ambas entidades y un posible sustrato neurobiológico común¹⁹⁹. Tanto las discinesias como el TCI son

complicaciones derivadas de la terapia dopaminérgica en la EP con una prevalencia de discinesias del 80% y de TCI de al menos el 17%⁸⁵. En este trabajo, no se observaron diferencias significativas al estudiar la frecuencia de discinesias ni el tiempo transcurrido desde el inicio de la enfermedad hasta el desarrollo de las mismas entre el grupo EP con TCI y el grupo EP sin TCI. Por tanto, los resultados de este estudio no respaldan esta hipótesis, si bien debe considerarse como una posible limitación el tamaño muestral. Tampoco se observaron diferencias significativas al comparar la prevalencia de fluctuaciones motoras entre ambos grupos.

En cuanto a la valoración de síntomas no motores, la carga total de estos síntomas fue significativamente mayor en el grupo de pacientes con EP y TCI que en el grupo EP sin TCI. Estudios previos ya han revelado una mayor carga global de síntomas no motores en los pacientes con EP y TCI, con especial énfasis en aspectos relacionados con los trastornos del ánimo, síntomas urinarios, síntomas cardiovasculares y trastornos del sueño²⁰⁰.

Por último, al analizar el tratamiento farmacológico recibido para el tratamiento de la EP, no se observaron diferencias significativas al comparar la dosis máxima de AD recibida, en el tiempo transcurrido desde el inicio de la enfermedad hasta el inicio del tratamiento con AD ni el subtipo o forma de administración de AD recibida entre ambos grupos. Tampoco se observaron diferencias significativas al comparar la dosis equivalente total de levodopa recibida entre ambos grupos. En este sentido, los dos grupos con EP también son comparables y parece poco probable que las diferencias observadas en otros aspectos puedan deberse a una diferente exposición a AD.

5.1.2. RELACIÓN ENTRE COGNICIÓN Y TRASTORNO DEL CONTROL DE IMPULSOS

No se observaron diferencias significativas entre los grupos EP con TCI y EP sin TCI en las puntuaciones de los test de valoración cognitiva global (MMSE, test de Moca) ni en los test de valoración cognitiva más específicos (FAB, test de fluencia verbal, *digit span* y test de *Stroop*), con la excepción del test de fluencia verbal fonética en el que se obtuvieron puntuaciones medias mejores en el grupo EP con TCI. La diferencia observada en la puntuación de esta prueba es sin embargo de únicamente 2 puntos con una amplia DE ($15,5 \pm 8,6$ vs. $17,8 \pm 6,0$). Con estos resultados, no se puede concluir que existan diferencias en el perfil cognitivo entre los pacientes con EP que desarrollan TCI frente a los que no lo desarrollan.

Si comparamos estos resultados con otros estudios, observamos que en la EP la relación entre el TCI y la disfunción cognitiva no está aclarada y existen estudios con resultados contradictorios al respecto: mientras unos trabajos encuentran el mismo grado de alteración cognitiva, fundamentalmente disejecutiva, en pacientes con EP con TCI que en pacientes con EP sin TCI atribuible a la propia enfermedad²⁰¹, otros han observado un mayor grado de deterioro en determinadas funciones cognitivas en los pacientes con EP que desarrollan TCI²⁰². Recientemente, un metaanálisis que analizó los resultados de 34 estudios mostró que los pacientes con EP y TCI presentaban puntuaciones similares a los pacientes con EP sin TCI en los test cognitivos breves tanto en puntuación global como en la valoración de las funciones frontales. Sin embargo, al valorar las distintas funciones cognitivas de forma específica, observaron que los pacientes con EP y TCI presentaban una mayor alteración en la capacidad de abstracción y formación de conceptos así como en las habilidades visoespaciales y constructivas y mayor rigidez cognitiva²⁰³. El tamaño muestral limitado en el presente estudio así como las escalas de valoración cognitiva empleadas pueden haber impedido observar estas diferencias.

Al analizar los resultados obtenidos en las escalas de valoración cognitiva entre los grupos EP con TCI y TCI sin EP, observamos únicamente diferencias significativas en el caso del test de *Stroop* subapartado colores y subapartado palabras y colores, en los que se encontraron puntuaciones mejores en el grupo TCI sin EP que en el grupo EP con TCI. Este resultado, en línea con otros estudios, pone de manifiesto que los pacientes con EP presentan una alteración cognitiva disejecutiva (en este caso menor capacidad de atención y menor velocidad de procesamiento del lenguaje) que los pacientes sin EP, independientemente de que no presenten una alteración en la puntuación de los test cognitivos de cribado (puntuación media en el MMSE de 28,2 en el caso del grupo EP con TCI)²².

5.1.3. COMORBILIDAD PSQUIÁTRICA EN EL TRASTORNO DEL CONTROL DE IMPULSOS

Con respecto a la comorbilidad psiquiátrica, los resultados referentes a depresión y apatía, por su especial relevancia, se discutirán en un apartado por separado.

ANSIEDAD

El antecedente personal de ansiedad fue mayor en los pacientes con EP y TCI en comparación con los pacientes con EP sin TCI (46,7% vs. 20%), de forma cercana a la significación estadística ($p < 0,05$). En el caso del grupo de jugadores patológicos (TCI sin EP), el antecedente de ansiedad fue especialmente prevalente y estuvo presente en dos terceras partes de los pacientes (66,7%). El antecedente familiar de ansiedad fue significativamente mayor en el grupo de jugadores patológicos (43,3%) y en el grupo EP con TCI (43,3%) que en el grupo EP sin TCI (16,7%). En el análisis de los resultados de la escala HADS, se observó una puntuación global mayor en el grupo EP con TCI que en el grupo EP sin TCI. Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas entre los 3 grupos en el apartado específico de ansiedad en esta escala. Por último, en la valoración de la escala MINI se observaron puntuaciones más altas en el subapartado *trastorno de angustia* en el grupo de jugadores patológicos (30%) y en el grupo EP con TCI (17,9%) que en el grupo EP sin TCI (3,3%), siendo estadísticamente significativa la comparación entre los grupos TCI sin EP y EP sin TCI. También se observaron puntuaciones más elevadas en el subapartado *trastorno de ansiedad generalizada* en el grupo de jugadores patológicos en comparación con los otros dos grupos, sin llegar a la significación estadística.

Al comparar estos resultados con otros estudios, observamos que en la población general el trastorno de juego suele coexistir con otros trastornos psiquiátricos entre los que destacan como más frecuentes los trastornos del ánimo, la ansiedad y el consumo de sustancias⁸². En el *National Comorbidity Survey Replication* se observó que el 60,3% habían presentado algún tipo de trastorno de ansiedad, siendo los más frecuentes las fobias (52,2%) y el trastorno de pánico (21,9%)⁸⁴. En cuanto a los estudios referentes a la EP, observamos que la presencia de ansiedad, en muchas ocasiones infradiagnosticada, también se ha relacionado con la presencia de TCI⁹⁵. Ejemplo de ello es un estudio reciente con diseño prospectivo que muestra como unos mayores niveles de ansiedad medidos al inicio de la enfermedad mediante la escala *state-Trait-Anxiety Inventory (STAI-Y)* se relacionan con un mayor riesgo de desarrollo de TCI²⁰⁴. En la misma línea, en el presente estudio se observó una mayor prevalencia de ansiedad en los grupos con TCI que en el grupo EP sin TCI, sin bien en este caso no se llegó a alcanzar la significación estadística.

TABAQUISMO, ABUSO DE ALCOHOL Y ABUSO DE SUSTANCIAS

El tabaquismo, el abuso/dependencia de alcohol y el consumo de sustancias se han relacionado con un mayor riesgo de desarrollo de TCI en pacientes con EP en múltiples publicaciones^{59,90}. En la población general, el trastorno de juego, el tabaquismo y el consumo de

alcohol son conductas que tienden a coexistir. Los jugadores patológicos tienen muchas más probabilidades de beber alcohol y de fumar grandes cantidades en comparación con los no jugadores, mientras que los fumadores tienen más probabilidades de participar en la mayor parte de las formas de juego. Además, el consumo de alcohol se ha asociado con una mayor persistencia en el juego²⁰⁵. En el *National Comorbidity Survey Replication* se observó que el 63% de los pacientes con trastorno de juego eran fumadores, el 46,2% presentaban abuso de alcohol u otras sustancias y el 31,8% tenían dependencia de alcohol u otras sustancias⁸⁴.

En este estudio, a pesar de que el antecedente de **tabaquismo** fue mayor en los grupos EP con TCI (56,7%) y TCI sin EP (63,3%) que en el grupo EP sin TCI (43,3%), no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el análisis comparativo.

Con respecto al **consumo excesivo de alcohol**, en este estudio fue significativamente mayor en el grupo de jugadores patológicos (TCI sin EP) donde el 26,7% presentaban este antecedente en comparación con el grupo EP sin TCI en el que ningún paciente lo presentaba. En el caso del grupo EP con TCI el consumo de alcohol fue también mayor que en el grupo EP sin TCI (16,7% vs. 0%) aunque sin llegar a alcanzar la significación estadística. El análisis de los antecedentes familiares demuestra que el consumo excesivo de alcohol, presente en el 30% de los pacientes en los dos casos, fue también mayor en los grupos EP con TCI y TCI sin EP que en el grupo EP sin TCI donde sólo estuvo presente en el 13,3% de los casos, sin que esta diferencia fuese significativa. En la escala MULTICAGE-CAD4 también se observaron puntuaciones significativamente mayores en el subapartado abuso/dependencia de alcohol en el grupo de jugadores patológicos (TCI sin EP) que en los otros dos grupos. En la escala MINI también se observó una mayor prevalencia de abuso/dependencia de alcohol en el grupo TCI sin EP que en los dos grupos con EP, aunque sin llegar a la significación estadística.

El **antecedente de abuso de sustancias**, también vinculado en la literatura al desarrollo de TCI, en este estudio fue también significativamente mayor en el grupo de jugadores patológicos (33,3%) en comparación con el grupo EP con TCI (10%) y con el grupo EP sin TCI (6,7%), sin que se observasen diferencias entre estos dos últimos grupos. En la escala MULTICAGE-CAD4 y MINI, el antecedente de abuso de sustancias fue también más frecuente en el grupo TCI sin EP que en los dos grupos con EP sin llegar en este caso a la significación estadística. En cuanto a los antecedentes familiares de abuso de sustancias, a pesar de que fueron más frecuentes en los grupos EP con TCI y TCI sin EP, tampoco se encontraron diferencias significativas en la comparación con el grupo EP sin TCI.

De forma resumida y de acuerdo con la literatura disponible hasta la fecha podemos decir que en este estudio el tabaquismo, el consumo excesivo de alcohol y el abuso de sustancias fueron más frecuentes en los pacientes con TCI, especialmente en el grupo de jugadores patológicos, aunque no se logró alcanzar la significación estadística en muchas de las comparaciones, si bien estos resultados podrían estar condicionados por el tamaño muestral limitado del estudio.

IMPULSIVIDAD

La impulsividad, un constructo psicológico caracterizado por la ausencia de control sobre los pensamientos y acciones con propensión a las respuestas rápidas ante distintos estímulos a pesar de las potenciales consecuencias negativas, se ha relacionado tanto en la población general como en la EP con un mayor riesgo de desarrollo de TCI¹⁷⁰. En este estudio, y en consonancia con lo previo, se detectaron niveles de impulsividad medidos mediante la escala de Barrat significativamente mayores en el grupo de jugadores patológicos (TCI sin EP) en comparación con los dos grupos con EP, y en el grupo de EP con TCI en comparación con el grupo EP sin TCI, que presentó las puntuaciones más bajas. En un reciente metaanálisis publicado en 2023, los rasgos de personalidad impulsivos fueron significativamente mayores en los pacientes con EP con respecto a la población general y también significativamente mayores en pacientes con EP y TCI que en aquellos sin TCI²⁰⁶. En otro estudio reciente publicado por Marín-Lahoz y col. que incluyó 100 pacientes con EP seguidos de forma prospectiva, 31 pacientes desarrollaron TCI y la impulsividad detectada mediante la escala BIS-11 no se relacionó con el desarrollo de TCI, pero sí se relacionó con una mayor severidad del TCI en el caso de presentarlo, lo que sugiere que los rasgos impulsivos de la personalidad podrían tener un importante papel en la regulación de la gravedad del TCI²⁰⁷.

RIESGO DE SUICIDIO

Por último, en cuanto a comorbilidades psiquiátricas, otro aspecto importante a destacar en este estudio es la mayor prevalencia de riesgo de suicidio en los grupos EP con TCI y TCI sin EP (25% y 26,7% respectivamente) en comparación con el grupo EP sin TCI (6,7%), sin bien no se llegó a alcanzar la significación estadística ($p > 0,07$). Además, se observó con mayor frecuencia riesgo de suicidio moderado o alto en los grupos con TCI que en el grupo EP sin TCI, donde únicamente se observó riesgo leve. Este dato apoya que el TCI podría suponer un factor de riesgo de suicidio, dato ya conocido previamente en la población general, y que pone de manifiesto la importancia de la detección y manejo de este trastorno²⁰⁸.

5.1.4. CARACTERÍSTICAS DEL TRASTORNO DEL CONTROL DE IMPULSOS

La **edad media de inicio del TCI** de los pacientes con EP con TCI fue significativamente mayor que la de los pacientes con TCI sin EP (56,9 vs. 32,9), resultado que puede justificarse porque la edad media de inicio de la EP, comprendida entre los 50 y los 70 años, supera a la edad media de inicio de los TCI en la población general, concretamente del trastorno de juego^{1,66,82}. A pesar de que los pacientes con EP que desarrollan TCI suelen ser más jóvenes en el momento de inicio de la enfermedad que aquellos que no lo desarrollan⁵⁹, aspecto ya comentado en apartados previos, la edad media de inicio del trastorno por juego en pacientes sin EP oscila entre los 20 y los 30 años, resultado que se asemeja a los datos obtenidos en este estudio²⁰⁹.

Con respecto al **tipo de TCI**, cabe destacar que el grupo EP con TCI fue heterogéneo y que todos los subtipos de TCI descritos en la literatura estuvieron representados exceptuando el SDD, siendo los más prevalentes la hipersexualidad, el *hobbismo* y el trastorno de juego. Por tanto, se trata de un grupo que representa adecuadamente la diversidad de formas de manifestación de TCI en la EP que se puede encontrar en la práctica clínica habitual¹³⁵. En cambio, el grupo TCI sin EP fue el más homogéneo en el que todos los pacientes presentaban trastorno de juego, debido a que este era el criterio fundamental para su selección. Cabe destacar también que, mientras en el grupo TCI sin EP únicamente se identificaron dos o más tipos de TCI en el 10% de los pacientes, en el grupo EP con TCI se identificaron dos o más tipos de TCI en más de la mitad de los pacientes (56,7%). Este dato refleja la tendencia que presentan estos trastornos a coexistir en el mismo individuo en el caso de la EP, siendo la proporción detectada en este estudio superior a la descrita en la mayor parte de estudios epidemiológicos^{62,210}.

En cuanto a la distribución del tipo de TCI en función del sexo, y también en consonancia con la bibliografía publicada al respecto hasta la actualidad, en los pacientes con EP y TCI de sexo masculino los TCI predominantes fueron la hipersexualidad y el trastorno de juego mientras que en las pacientes de sexo femenino predominaron las compras compulsivas, la ingesta compulsiva y el *hobbismo*, diferencias ya descritas en publicaciones previas que ponen de manifiesto la influencia cultural y/o de sexo en el desarrollo del TCI⁶².

Las puntuaciones obtenidas en la escala **QUIP-RS** fueron significativamente mayores en el grupo EP con TCI que en el grupo EP sin TCI en todos los subapartados de la escala y en puntuación global salvo en el caso del SDD, en el que no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos. Este último resultado puede deberse a una falta de representación de este trastorno en la muestra del estudio, ya que únicamente un paciente del grupo EP con TCI contestó afirmativamente a una de las preguntas referentes al subapartado SDD, alcanzando una puntuación mínima y sin correlacionarse con la presencia clínica de SDD en la entrevista clínica. Las diferencias encontradas entre ambos grupos al aplicar la QUIP-RS, escala validada y recomendada para la detección de TCI en la EP, son concordantes con la detección de TCI realizada en las consultas mediante la entrevista clínica y apoyan que los grupos EP con TCI y EP sin TCI están correctamente clasificados¹⁵⁵.

Es interesante destacar que en el grupo EP sin TCI se obtuvieron algunas respuestas afirmativas especialmente en los subapartados hipersexualidad y *hobbismo/punding*, aunque sin sobrepasar los puntos de corte establecidos para el diagnóstico de estos trastornos. Esto podría indicar la existencia de cierto grado de TCI de carácter leve en el grupo de pacientes que fueron clasificados como EP sin TCI, que, a pesar de no presentar repercusión funcional en el momento de la evaluación, debe continuar vigilándose en el tiempo.

En la comparación de los resultados de las escala QUIP-RS entre los grupos EP con TCI y TCI sin EP las diferencias fueron menores. Se detectaron puntuaciones mayores en el subapartado juego patológico en el grupo TCI sin EP, resultado lógico teniendo en cuenta que se trató de un grupo uniforme en el que el juego patológico era el criterio de selección. También se detectaron puntuaciones mayores en el apartador *hobbismo/punding* en el grupo EP con TCI que en el grupo TCI sin EP, lo cual se justifica por tratarse de un trastorno especialmente vinculado al uso de terapia dopaminérgica la EP.

TRATAMIENTO DEL TCI

En la EP la retirada de AD es considerada la medida más eficaz para la resolución del TCI, en muchas ocasiones condicionada por la aparición de síntomas relacionados con el síndrome de retirada de AD^{135,211}. En este estudio el tratamiento del TCI en el grupo EP con TCI estuvo claramente enfocado al ajuste de la medicación dopaminérgica, de modo que en aproximadamente un tercio de los casos (36,7%) se disminuyó la dosis de AD, en otro tercio (30%) se retiró por completo el AD y en el tercio restante se mantuvo la misma dosis. Únicamente en el 10% de los pacientes de este grupo se utilizaron otras medidas para el

tratamiento del TCI, siendo en todos los casos la adición de neurolépticos, sin que se recurriese al uso de antidepresivos, benzodiacepinas y/o tratamiento psicológico en ningún caso. En cambio, en el trastorno de juego en la población general, las intervenciones psicosociales como la terapia cognitivo-conductual, las sesiones de motivación o las asociaciones de juego han demostrado ser beneficiosas alargando los tiempos de abstinencia y reduciendo el número de recaídas, por lo que son el tratamiento más recomendado y empleado²¹². Aunque en algunos casos, especialmente aquellos que coexisten con otras patologías psiquiátricas como el abuso de alcohol/sustancias o los trastornos del ánimo, se puede recurrir a asociar fármacos como antidepresivos, estabilizadores del ánimo o naloxona, ningún fármaco ha sido aprobado por las agencias reguladoras para el manejo específico del trastorno de juego⁸².

En este estudio, en el grupo de jugadores patológicos (TCI sin EP) el abordaje consistió en tratamiento psicológico exclusivamente en el 36,7% de los pacientes y en un tratamiento combinado consistente en psicología y psicofármacos (antidepresivos y/o neurolépticos) en la mayor parte de los casos (56,7%), aunque es preciso tener en consideración que la mayor parte de los pacientes incluidos en este grupo fueron reclutados a través de asociaciones de juego. La diferencia en el manejo del TCI entre el grupo EP con TCI y el grupo TCI sin EP pone de manifiesto la baja utilización de fármacos y, especialmente, de recursos psicológicos y sociales en el abordaje de estos trastornos en la EP, escasamente estudiados en este grupo poblacional aunque con potenciales beneficios añadidos a la retirada del AD^{59,167}. También es interesante destacar que en ambos grupos la percepción subjetiva de resolución del TCI a pesar de estos tratamientos fue muy baja en ambos grupos, de manera que únicamente el 16,7% de los pacientes con EP y TCI y el 23,3% de los pacientes con TCI sin EP consideraron que el trastorno estaba resuelto, lo que resalta la ya conocida escasa respuesta al tratamiento que presentan este tipo de trastornos⁶⁶.

TRASTORNO DE JUEGO

El trastorno de juego fue el TCI más estudiado en este trabajo puesto que se incluyó un grupo que específicamente presentaba esta patología. Al evaluar el trastorno de juego mediante las escalas MULTICAGE-CAD 4 y SOGS, observamos puntuaciones significativamente mayores en el subapartado juego patológico en los grupos EP con TCI y TCI sin EP que en el grupo EP sin TCI, resultado que respalda que los tres grupos se encontraban adecuadamente clasificados. Al evaluar el antecedente personal de trastorno de juego previo al inicio de la EP, no se observaron diferencias en la prevalencia de este trastorno entre los grupos EP con y sin TCI. Sin embargo, el antecedente familiar de trastorno de juego fue significativamente mayor en el grupo de

jugadores patológicos (TCI sin EP) y, aunque no llegó a alcanzar la significación estadística, fue mayor en el grupo EP con TCI que en el grupo EP sin TCI. Este hallazgo pone de manifiesto la heredabilidad de este trastorno tanto en la población general como en la EP, dato concordante con observaciones realizadas en otros estudios^{82,123}.

5.1.5. IMPACTO EN LA CALIDAD DE VIDA

A pesar de que la severidad del TCI es variable, esta complicación psiquiátrica puede afectar a la vida personal, sociofamiliar y laboral de los pacientes que lo padecen⁶⁶. En este estudio, al analizar los resultados de la escala PDQ-39 aplicada en los grupos EP con TCI y EP sin TCI, se obtuvieron puntuaciones globalmente peores en el grupo EP con TCI con diferencias significativas en los subapartados apoyo social y cognición. Estos resultados, similares a los observados en otros estudios previos, reflejan el importante impacto que el desarrollo de TCI puede ejercer en la calidad de vida y pone de manifiesto la importancia de identificar y prevenir esta complicación^{213, 214}.

5.1.6. GENÉTICA Y TRASTORNO DEL CONTROL DE IMPULSOS

En este estudio se observó una mayor proporción de pacientes con EP con mutación en los genes PRKN (parkina) y LRRK2 (dardarina) en el grupo EP con TCI que en el grupo EP sin TCI. En consonancia con estos resultados, un trabajo reciente en el que se compararon las características clínicas y de imagen mediante DAT-scan en pacientes con EP asociada a mutación en el gen LRRK2, EP asociada a mutaciones en el gen GBA y EP esporádica, detectó una mayor prevalencia de TCI medida mediante la escala QUIP en los pacientes LRRK2 (35.3%) y en los pacientes GBA (40,3%) que en los pacientes con EP esporádica (20%)¹³⁰. Otro estudio multicéntrico que comparó 22 pacientes con EP asociada a mutación de la parkina con 26 pacientes con EP esporádica, mostró una prevalencia de TCI similar entre ambos grupos. Sin embargo, los pacientes portadores de mutaciones en el gen de la parkina presentaban una mayor prevalencia de algunos TCI específicos (hipersexualidad, compras compulsivas, *punding/hobbismo* e ingesta compulsiva) y una mayor severidad del TCI medida mediante a escala QUIP-RS¹³¹.

Otros estudios, sin embargo, muestran resultados heterogéneos con respecto a esta asociación. En una revisión sistemática publicada recientemente en la que se revisaron la presencia de síntomas cognitivos y psiquiátricos en las principales formas de EP genéticamente determinadas conocidas hasta la actualidad, no se observó una mayor presencia de síntomas psiquiátricos en pacientes con mutación en el gen LRRK2 en comparación con EP esporádica, donde algunos síntomas como la depresión parecen incluso presentar una menor prevalencia¹²⁹. Con respecto a la EP asociada a mutaciones en el gen de la parkina, en la revisión sistemática anteriormente citada se detectó la presencia de TCI en el 22,1% de los pacientes con mutaciones en el gen de la parkina, una proporción no superior a la detectada en las series publicadas de EP esporádica¹²⁹. La asociación entre el TCI y las formas de EP genéticas atribuidas a mutaciones en los genes PRKN y LRRK2 es por tanto controvertida.

En cuanto a las mutaciones en el gen GBA, en este estudio se detectó una mayor proporción de pacientes portadores de esta mutación en heterocigosis en el grupo de EP sin TCI que en el grupo EP con TCI. Estos resultados son contrarios a lo que reflejan otros estudios, en los que se ha descrito una mayor predisposición al desarrollo de trastornos cognitivos y psiquiátricos en los pacientes con EP relacionada con mutaciones en el gen GBA que en la EP esporádica, incluyendo alucinaciones y TCI. Un estudio reciente publicado por Amami y col. en 2021 incluyó 46 pacientes con PD de los cuales 23 presentaban mutaciones en el gen GBA y 23 presentaban EP esporádica. En este estudio el TCI fue más frecuente en pacientes con mutación en el gen GBA (52.2%) en comparación con pacientes con EP esporádica, siendo la hipersexualidad y las compras compulsivas los TCI más prevalentes¹²⁶. En otro estudio publicado por Petrucci y col. en 2020 que incluyó 874 pacientes con EP de los cuales el 14.3% presentaban variantes en el gen GBA, se observó que éstos mostraban con mayor frecuencia síntomas no motores, síntomas cognitivos, TCI y alucinaciones¹²⁷. Dado el número limitado de pacientes incluidos en el análisis genético en este estudio y la discrepancia con respecto a las observaciones realizadas en otros trabajos, estos resultados deben ser interpretados con cautela.

5.2. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS DE MAYOR RELEVANCIA

5.2.1. LA COEXISTENCIA DE APATÍA Y TRASTORNO DEL CONTROL DE IMPULSOS.

Uno de los hallazgos más relevantes de este trabajo es la posible vinculación entre la apatía y la presencia de comportamientos impulsivos. Clásicamente la apatía y el TCI han sido considerados extremos opuestos del eje de la motivación (eje impulsividad – apatía), de manera que representan estados de motivación contrarios mediados por los niveles de dopamina^{97,98}. Mientras que la apatía representa un sistema de recompensa deficiente o estado hipodopaminérgico, el TCI representa un sistema de recompensa hiperactivado o estado hiperdopaminérgico⁹⁹. De este modo, tanto en la población general como en la EP parece improbable que un paciente con apatía pueda desarrollar a su vez conductas impulsivas⁹⁹. Un estudio realizado por Leroi y col. en 2012 en el que se llevó a cabo una comparación directa entre pacientes con EP y apatía y pacientes con EP y TCI mostró diferencias evidentes entre ambos grupos: mientras que los pacientes con apatía presentaban una edad de inicio de la enfermedad mayor, niveles más elevados de depresión y dosis más bajas de AD, los pacientes con TCI eran más jóvenes en el momento del inicio de la enfermedad, recibían dosis más altas de AD y presentaban niveles más elevados de ansiedad. Sin embargo, ya en este trabajo se observó un solapamiento entre apatía y TCI⁹⁷.

En la muestra objeto de este estudio, se observó una prevalencia global de apatía significativamente mayor en los grupos con EP y TCI y TCI sin EP que en el grupo de pacientes con EP sin TCI. Concretamente, se detectaron síntomas de apatía en el 26,7% de los pacientes con trastorno de juego sin EP, en el 23,3% de los pacientes del grupo EP con TCI y únicamente en el 10% de los pacientes con EP sin TCI. Al analizar las diferentes subcategorías incluidas en la escala LARS para la detección de apatía, se observaron diferencias significativas en los ítems motivación y vida social, donde las puntuaciones fueron peores para el grupo EP con TCI en comparación con el grupo EP sin TCI. Estos resultados sugieren que apatía y TCI son trastornos psiquiátricos con tendencia a coexistir en el mismo paciente, de manera que es posible la presencia de un desinterés y desmotivación global en las actividades habituales del día a día, y una motivación desbordada, impulsiva, excesiva y descontrolada sobre un comportamiento concreto.

En la misma línea, un trabajo reciente analizó los resultados de seis grandes estudios en los que se investigó la relación entre apatía e impulsividad en adultos jóvenes sanos con un número total de 3755 pacientes incluidos. Las medidas globales de apatía e impulsividad utilizando escalas validadas se correlacionaron positivamente, lo que sugiere que en la población general la apatía y la impulsividad paradójicamente tienden a coexistir²¹⁵. También en consonancia con los resultados de este trabajo, un estudio reciente publicado por Scott y col. muestra que la apatía y el TCI también tienden a coexistir en la EP. Específicamente, en este trabajo la mayor parte de los pacientes (61,1%) que presentaban TCI mostraban a su vez síntomas de apatía y más de un tercio (41,3%) de los pacientes con apatía presentaban TCI. Esta asociación continuaba siendo relevante al eliminar aquellos pacientes que también presentaban síntomas depresivos, uno de los principales factores de confusión a la hora de evaluar la apatía (36 % y 26 % respectivamente).

Estos resultados ponen en duda la existencia del concepto de un eje motivacional con extremos opuestos e independientes mediados por la acción dopaminérgica (espectro impulsividad-apatía) y sugieren la existencia de mecanismos fisiopatológicos comunes relacionados con el desarrollo de alteraciones de la motivación que pueden coexistir y solaparse en el mismo individuo¹⁰⁰. Ambos trastornos se han relacionado con la disfunción de los circuitos neuronales implicados en el aprendizaje relacionado con la recompensa que conectan la corteza prefrontal orbitomedial y ventromedial con la amígdala y el estriado ventral, en especial el núcleo *accumbens*⁹⁶. Además, es probable que ambas entidades compartan cambios relacionados no solo con el sistema de neurotransmisión dopaminérgicos, implicado en el sistema de recompensa y la motivación, sino también en los sistemas colinérgico, noradrenérgico y serotoninérgico, vinculados tanto con la apatía como con la impulsividad^{96, 97}.

Por último, aunque apatía y TCI parecen estar relacionados, no existe suficiente evidencia hasta la fecha para poder concluir si una de las dos condiciones favorece la otra o si ambas patologías están causadas por un mismo factor subyacente, por lo que para poder establecer una relación causal entre ambos trastornos serían necesarios más estudios con un mayor tamaño muestral y un diseño longitudinal.

5.2.2. EL PAPEL DE LA DEPRESIÓN EN EL DESARROLLO DE TRASTORNO DEL CONTROL DE IMPULSOS

Al comparar la presencia del antecedente personal de depresión entre los tres grupos, observamos que este fue significativamente mayor en los dos grupos con TCI (36,7% en el caso del grupo EP con TCI y 53,3% en el caso del grupo TCI sin EP) que en el grupo EP sin TCI en el que únicamente estuvo presente en el 10% de los pacientes. Concretamente, al comparar el grupo EP con TCI con el grupo EP sin TCI, pudimos observar que la asociación entre depresión y TCI fue significativa con un OR 5,2 (IC 95% 1,3 – 21,5). Dado que algunos factores podrían haber influido en estos resultados, se realizó un análisis multivariante ajustado en función de la edad y la dosis de AD, con la obtención de una asociación que continúa siendo significativa con una OR 2,06 (IC 95% 1,07 – 19). Las diferencias entre los grupos EP con TCI y TCI sin EP no fueron significativas. Del mismo modo, al comparar los resultados obtenidos en la escala HADS se observaron puntuaciones globales significativamente mayores en el grupo EP con TCI que en el grupo EP sin TCI, sin que se observasen diferencias entre EP con TCI y TCI sin EP. En el análisis de la escala MINI se observó una mayor prevalencia de depresión mayor en el grupo EP con TCI (21,4%) y en el grupo TCI sin EP (20%) que en el grupo EP sin TCI (10%), si bien en este caso no se llegó a la significación estadística. Estos resultados indican que la depresión y el desarrollo de TCI podrían estar relacionados.

Si comparamos estos resultados con estudios previos, observamos otros trabajos que concluyen que la depresión podría tener un papel como factor de riesgo en el desarrollo de comportamientos impulsivos en la EP. Ejemplo de ello es un estudio publicado recientemente por Marín Lahoz y col. que a través de los datos disponibles de la Iniciativa de marcadores de progresión de la enfermedad de Parkinson (PPMI del inglés *Parkinson's Progression Markers Initiative*), analizó 354 pacientes con EP sin TCI en el momento de inicio del seguimiento, de los cuales 68 presentaban depresión. Durante el seguimiento la incidencia de TCI fue significativamente mayor en los pacientes deprimidos con un HR = 1,87 (IC 1,3 – 1,7). En este estudio el tratamiento con AD también se relacionó de forma independiente con el riesgo de desarrollo de TCI⁴¹.

Otro ejemplo publicado por Santos y col. analiza la presencia de depresión y TCI en el análisis basal de la cohorte COPADDIS, estudio que incluyó 613 pacientes con EP procedentes de 35 centros españoles, y determina también que la presencia de depresión fue

significativamente mayor en los pacientes con TCI que en los que no lo presentaban²¹⁰. En la misma línea, un reciente metaanálisis publicado en 2021 que incluyó un total de 684 pacientes con EP y TCI y 3.382 pacientes con EP sin TCI observó una mayor prevalencia de depresión medida mediante la escala de depresión de Hamilton en el grupo EP con TCI que en el grupo EP sin TCI²¹⁶.

Podemos concluir en base a estos hallazgos que la depresión constituye un factor de riesgo para el desarrollo de TCI en la EP y que por tanto el tratamiento con AD en pacientes con EP y depresión podría favorecer el desarrollo de conductas impulsivas en estos pacientes⁴¹. Además, el papel de la depresión en el desarrollo de TCI plantea una situación controvertida en la práctica clínica puesto que algunos estudios demuestran que los AD y concretamente el pramipexol tienen un efecto beneficioso sobre la depresión en pacientes con EP⁴⁰. De hecho, actualmente los AD son considerados una alternativa eficaz y recomendable para el tratamiento de la depresión en la EP por la MDS²¹⁷. Los resultados de este trabajo en consonancia con los estudios previamente mencionados sugieren que los AD deben ser utilizados con precaución en pacientes con EP y depresión^{41,216}.

5.2.3. LA RELACIÓN ENTRE EL TRASTORNO DE CONDUCTA DEL SUEÑO REM Y EL DESARROLLO DE TRASTORNO DEL CONTROL DE IMPULSOS

En el presente estudio el antecedente de TCSR fue significativamente mayor en el grupo de pacientes con EP y TCI que en el grupo de jugadores patológicos (TCI sin EP), resultado en consonancia con la ya conocida elevada prevalencia que presenta el TCSR en las sinucleinopatías y concretamente en la EP en comparación con la población general. De mayor interés, el TCSR fue significativamente mayor en el grupo EP con TCI, en el que más de la mitad de los pacientes presentaban este antecedente (56,4%) en comparación con el grupo EP sin TCI donde únicamente estaba presente en el 23,3% de los casos. La razón entre la presencia *versus* la ausencia de TCSR fue 3,8 veces mayor en los pacientes con EP y TCI en comparación con los pacientes con EP sin TCI [OR 3,8 (IC 95% 1,2 – 11,5); p = 0,02]. Por tanto, podemos concluir que el antecedente de TCSR se asocia en este trabajo con la presencia de TCI en la EP.

Al comparar estos resultados con la bibliografía disponible hasta la actualidad, observamos que el TCSR en la EP se ha relacionado, con un mayor riesgo de desarrollar síntomas motores incapacitantes, demencia y disfunción autonómica severa^{218,219}. Del mismo modo, el TCSR también se ha relacionado con la presencia de síntomas de la esfera psiquiátrica en la EP, entre los que destacan la ansiedad y la depresión¹¹¹. Sin embargo, la posible relación entre el TCSR y el desarrollo de TCI, de interés creciente en los últimos años, es controvertida. Cabe destacar un estudio de diseño transversal publicado por Fantini y col. en 2015¹¹⁰ el cual mostró una fuerte asociación entre el TCI y el TCSR. Este trabajo incluyó 216 pacientes con EP de los cuales el 49% presentan TCSR diagnosticado mediante criterios clínicos, con apoyo de las escalas clínicas *RBD single question (RBD1Q)*²²⁰, cuestionario compuesto por una única pregunta “¿Alguna vez le han dicho, o usted mismo ha sospechado, que parece ‘representar sus sueños’ mientras duerme (por ejemplo, dar puñetazos, agitar los brazos en el aire, hacer movimientos de carrera, etc.)?” y la escala *RBD Screening Questionnaire (RBDSQ)*, uno de los cuestionarios más empleados para la valoración del TCSR²²¹. La prevalencia de TCI diagnosticada mediante la versión corta de la escala QUIP fue significativamente mayor en el grupo de pacientes con EP y TCSR (53%) que en el grupo de pacientes con EP sin TCSR (28%). En un análisis multivariante ajustado por sexo, edad de inicio, duración de la enfermedad, gravedad de la EP, depresión y dosis de AD, el TCSR se asoció con el desarrollo de TCI con un RR 1,84. Concretamente, los pacientes con EP y TCSR presentaron un riesgo cuatro veces mayor de presentar síntomas de trastorno de juego que el grupo EP sin TCSR (RR 4,87; p = 0,049).

Otros estudios han mostrado resultados contradictorios con respecto a esta posible asociación. Un estudio de diseño transversal publicado en 2014 por Kim y col.²²² que incluyó 994 pacientes con EP observó que la prevalencia global de TCI fue mayor en aquellos pacientes con EP y TCSR que en aquellos sin TCSR. Sin embargo no se encontraron diferencias al analizar los subtipos de TCI de forma individual salvo en el caso del *punding*, y en este último la asociación no fue significativa en el análisis multivariante. En dicho estudio, el diagnóstico de TCSR se realizó mediante criterios clínicos durante la entrevista al paciente y/o convivientes y la el diagnóstico de TCI se realizó mediante a escala MIDI¹⁵³. En contra de una posible asociación entre TCI y TCSR, un estudio transversal realizado por Baryard y col.²²³ en 2014 incluyó 98 pacientes con EP, en los cuales se determinó la presencia de TCSR en base a criterios clínicos estandarizados y mediante video-polisomnografía, y se determinó la presencia de TCI mediante una entrevista clínica estructurada llevada a cabo por un psicólogo experto. En dicho estudio la mitad de los pacientes presentaban TCSR mediante criterios clínicos y solo el 31,6% presentaban TCSR confirmado mediante polisomnografía. Ni el TCSR diagnosticado mediante criterios clínicos

ni con apoyo de video-polisomnografía se relacionaron con la presencia de TCI. Más tarde, Fantini y col. publicaron en 2017 un estudio de casos y controles que incluyó 40 pacientes con EP y TCI y 40 pacientes con EP sin TCI a los que se les realizó un cribado de TCSR mediante criterios clínicos y polisomnográficos. En este caso el diagnóstico de TCI se realizó en base a criterios clínicos valorados a través de una entrevista realizada por un neurólogo experto en trastornos del movimiento y en 72 pacientes se complementó mediante la *Ardouin Scale of Behavior in Parkinson's Disease*, una escala validada para el diagnóstico de TCI en la EP¹⁵⁶. En este trabajo se observó que en los pacientes con EP y TCI se detectaba con mayor frecuencia TCSR y se registraba con mayor frecuencia REM sin atonía que en los pacientes con EP sin TCI, siendo esta diferencia estadísticamente significativa y confirmando por tanto una probable asociación entre el TCSR y el TCI en la EP¹⁰¹.

En cuanto a la fisiopatología de estos dos trastornos, aunque no es del todo conocida, el TCI se relaciona con la disfunción de estructuras del sistema mesocorticolímbico incluyendo el córtex prefrontal, el estriado ventral (especialmente el núcleo *accumbens*, centro del sistema de recompensa), y el sistema límbico, vinculado con la respuesta emocional. En el caso del TCSR su fisiopatología se atribuye a una disfunción de estructuras troncoencefálicas implicadas en el control motor durante el sueño y sus conexiones con otras áreas encefálicas. Entre ellas, destaca el núcleo pedúnculo pontino, área moduladora del sueño REM, el sistema límbico y el ATV, formando parte estas dos últimas estructuras del sistema de recompensa y el aprendizaje por *feed back* negativo. Por tanto, se puede plantear la hipótesis de que los pacientes con EP con TCSR tendrían una mayor disfunción de la vía mesocorticolímbica que los haría más susceptibles a desarrollar TCI, en comparación con aquellos sin TCSR¹¹⁰. Recientemente, un trabajo publicado en 2021 observó que los pacientes con TCSR presentan una hipoconectividad entre el estriado ventral y áreas corticales posteriores a nivel ténporo-occipital en comparación con controles sanos, valorada mediante RM cerebral funcional en estado de reposo. En este mismo estudio se observó que los pacientes con TCSR presentaban mayor prevalencia de TCI en comparación con los controles y que la presencia de TCI se asociaba con una menor conectividad entre el estriado ventral y regiones corticales posteriores. Los autores proponen que esta alteración en la conectividad funcional podría relacionarse con un aumento en el riesgo de desarrollar TCI tras la administración de terapias dopaminérgicas en aquellos sujetos con TCSR que evolucionan a EP^{111,112}.

De forma resumida, si bien los estudios previamente mencionados arrojan resultados heterogéneos, existe suficiente evidencia que sustenta una posible relación entre el TCSR y el desarrollo de TCI en la EP. La heterogeneidad de resultados observada entre los distintos trabajos podría deberse a las diferencias metodológicas a la hora de evaluar el TCSR y el TCI (distintas escalas clínicas diagnósticas, presencia o ausencia de video-polisomnografía), así como al limitado número de pacientes con TCI incluidos¹¹¹.

Los resultados del presente estudio, de acuerdo con los estudios recientes citados, apoyan que los pacientes con EP y TCSR podrían presentar una mayor vulnerabilidad al desarrollo de TCI tras la exposición a AD que aquellos sin TCSR. Esta asociación podría explicarse por una mayor alteración en la conectividad del estriado ventral y circuito mesocorticolímbico en los pacientes con TCSR¹¹². Aunque son necesarios más estudios con mayor tamaño muestral, la posible relación entre TCSR y TCI debe ser considerada antes del inicio de tratamiento con AD¹¹¹.

5.3. LIMITACIONES Y FORTALEZAS DEL ESTUDIO

Este estudio presenta algunas limitaciones, entre las que cabe destacar que se trata de un trabajo con diseño transversal, lo que dificulta establecer relaciones causales entre las variables estudiadas. Se trata además de un estudio unicéntrico, lo que podría afectar a la generalización de los resultados. A pesar de que el trabajo incluyó 90 pacientes, lo que permitió establecer múltiples asociaciones entre las variables de estudio, es probable que el tamaño muestral haya constituido una limitación para analizar la relación entre algunas variables entre las que se observaron diferencias sin que se llegase a alcanzar la significación estadística. Otra limitación que es preciso destacar es que la mayor parte de los datos fueron obtenidos a través de la revisión de la historia clínica, escalas de valoración y test neuropsicológicos, en ausencia de estudios complementarios de apoyo que ayuden a validar el diagnóstico clínico (ej. video-polisomnografía para la valoración del TCSR).

En cuanto a las fortalezas de este trabajo, cabe destacar que todos los pacientes con enfermedad de Parkinson fueron seleccionados desde las consultas monográficas de una unidad de referencia (CSUR) en Trastornos del movimiento de un hospital terciario, lo que garantiza una homogeneidad en los criterios diagnósticos y tipo de tratamiento empleado. El hecho de que este estudio fuese llevado a cabo por un equipo multidisciplinar con la participación conjunta de Neurología y Psiquiatría es otro de los aspectos positivos de este trabajo, puesto que los pacientes fueron valorados bajo la perspectiva de ambas especialidades. Otra fortaleza radica en que se seleccionaron escalas clínicas validadas, traducidas al castellano y recomendadas por las sociedades científicas. En todos los casos en los que están publicados, se utilizaron los puntos de corte recomendados. Por último, este trabajo se trata del primer estudio que introduce como control un grupo de pacientes con TCI sin EP (en este caso trastorno de juego) para analizar las características de los pacientes con EP que desarrollan TCI, lo que constituye un aspecto original y novedoso que ha permitido ahondar en el conocimiento del perfil neuropsicológico y de los rasgos conductuales de estos pacientes.

6. CONCLUSIONES

1. Los resultados de este estudio han permitido detectar diferencias en el perfil clínico, neuropsicológico y conductual entre los pacientes con EP que desarrollan TCI y los pacientes con EP que no desarrollan TCI tras la exposición a AD, lo que confirma la hipótesis principal de este estudio. Además, se han podido observar similitudes en el perfil neuropsicológico entre los pacientes con EP y TCI y los pacientes con trastorno de juego sin EP.
2. La depresión y los rasgos impulsivos de la personalidad se relacionaron con la presencia de TCI en los pacientes con EP y en los pacientes con trastorno de juego sin EP, por lo que podrían constituir factores de riesgo para el desarrollo de TCI.
3. La coexistencia de apatía y TCI fue frecuente tanto en los pacientes con EP como en los pacientes con trastorno de juego sin EP. Este hallazgo cuestiona el concepto de un eje motivacional con extremos opuestos e independientes y sugiere que ambos trastornos psiquiátricos pueden solaparse en el mismo individuo.
4. La edad de inicio precoz de la EP y el antecedente de TCSR se relacionaron con la presencia de TCI en los pacientes con EP. Este último hallazgo sugiere que los pacientes con EP y TCSR podrían presentar una mayor vulnerabilidad al desarrollo de TCI.
5. La presencia de TCI se asoció con peores puntuaciones en las escalas de calidad de vida y con una mayor carga global de síntomas no motores en los pacientes con EP.
6. La dosis, subtipo y forma de administración de AD fue similar en los dos grupos de pacientes con EP. Por tanto, resulta poco probable que las diferencias observadas entre ambos grupos puedan deberse a una diferente exposición a AD en este estudio.
7. El antecedente familiar de trastorno de juego se relacionó con la presencia de TCI en los pacientes sin EP, reflejando la heredabilidad de este tipo de trastornos psiquiátricos.
8. La proporción de pacientes con mutaciones en los genes PRKN y LRRK2 fue mayor en los pacientes con EP y TCI que en los pacientes con EP sin TCI, mientras que las mutaciones en heterocigosis en el gen GBA fueron más frecuentes en los pacientes con EP sin TCI que en los pacientes con EP y TCI. Teniendo en cuenta el número limitado de pacientes incluidos en el subanálisis genético, estos resultados deben ser interpretados con cautela y se requieren estudios con mayor tamaño muestral para poder afirmar esta asociación.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. *Lancet*. 2015 Aug 29;386(9996):896-912. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61393-3.
2. Goetz CG. The History of Parkinson's Disease: Early Clinical Descriptions and Neurological Therapies. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2011;1(1):a008862, doi: 10.1101/cshperspect.a008862.
3. Parkinson J. An essay on the shaking palsy. 1817. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2002;14(2):223-36; discussion 222, doi: 10.1176/jnp.14.2.223.
4. Benito-Leon J. Epidemiology of Parkinson's disease in Spain and its contextualisation in the world. *Rev Neurol*. 2018;66(4):125-34.
5. Sociedad Española de Neurología. Guía oficial de recomendaciones clínicas en la enfermedad de Parkinson. Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología 2019. Madrid; Ediciones SEN.2019. s. f.
6. Tolosa E., Garrido A., Scholz SW., Poewe W. Challenges in the diagnosis of Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2021;20(5):385-97, doi: 10.1016/S1474-4422(21)00030-2.
7. Dorsey ER., Constantinescu R., Thompson JP., Biglan KM., Holloway RG., Kieburtz K., et al. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology*. 2007;68(5):384-6, doi: 10.1212/01.wnl.0000247740.47667.03.
8. de Lau LML., Breteler MMB. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2006;5(6):525-35, doi: 10.1016/S1474-4422(06)70471-9.
9. Benito-León J., Louis ED., Villarejo-Galende A., Romero JP., Bermejo-Pareja F. Under-reporting of Parkinson's disease on death certificates: a population-based study (NEDICES). *J Neurol Sci*. 2014;347(1-2):188-92, doi: 10.1016/j.jns.2014.08.048.
10. Noyce AJ., Bestwick JP., Silveira-Moriyama L., Hawkes CH., Giovannoni G., Lees AJ., et al. Meta-analysis of early nonmotor features and risk factors for Parkinson disease. *Ann Neurol*. 2012;72(6):893-901, doi: 10.1002/ana.23687.
11. Healy DG., Falchi M., O'Sullivan SS., Bonifati V., Durr A., Bressman S., et al. Phenotype, genotype, and worldwide genetic penetrance of LRRK2-associated Parkinson's disease: a case-control study. *Lancet Neurol*. 2008;7(7):583-90, doi: 10.1016/S1474-4422(08)70117-0.
12. Lücking CB., Dürr A., Bonifati V., Vaughan J., De Michele G., Gasser T., et al. Association between early-onset Parkinson's disease and mutations in the parkin gene. *N Engl J Med*. 2000;342(21):1560-7, doi: 10.1056/NEJM200005253422103.
13. Kordower JH., Olanow CW., Dodiya HB., Chu Y., Beach TG., Adler CH., et al. Disease duration and the integrity of the nigrostriatal system in Parkinson's disease. *Brain J Neurol*. 2013;136(Pt 8):2419-31, doi: 10.1093/brain/awt192.
14. Visanji NP., Brooks PL., Hazrati L-N., Lang AE. The prion hypothesis in Parkinson's disease: Braak to the future. *Acta Neuropathol Commun*. 2013;1:2, doi: 10.1186/2051-5960-1-2.
15. Beach TG., Adler CH., Sue LI., Vedders L., Lue L., White III CL., et al. Multi-organ distribution of phosphorylated alpha-synuclein histopathology in subjects with Lewy body disorders. *Acta Neuropathol (Berl)*. 2010;119(6):689-702, doi: 10.1007/s00401-010-0664-3.
16. Braak H., Del Tredici K., Rüb U., de Vos RAI., Jansen Steur ENH., Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*. 2003;24(2):197-

211, doi: 10.1016/s0197-4580(02)00065-9.

17. Irwin DJ., White MT., Toledo JB., Xie SX., Robinson JL., Van Deerlin V., et al. Neuropathologic substrates of Parkinson disease dementia. *Ann Neurol.* 2012;72(4):587-98, doi: 10.1002/ana.23659.

18. Doherty KM., Silveira-Moriyama L., Parkkinen L., Healy DG., Farrell M., Mencacci NE., et al. Parkin disease: a clinicopathologic entity? *JAMA Neurol.* 2013;70(5):571-9, doi: 10.1001/jamaneurol.2013.172.

19. Edwards M., Quinn N., Bhatia KP. *Enfermedad de Parkinson y Otros Trastornos del Movimiento.* Primera edición Julio 2009. Editorial Aula Médica; s. f.

20. Rodriguez-Oroz MC., Jahanshahi M., Krack P., Litvan I., Macias R., Bezard E., et al. Initial clinical manifestations of Parkinson's disease: features and pathophysiological mechanisms. *Lancet Neurol.* 2009;8(12):1128-39, doi: 10.1016/S1474-4422(09)70293-5.

21. Thenganatt MA., Jankovic J. Parkinson disease subtypes. *JAMA Neurol.* 2014;71(4):499-504, doi: 10.1001/jamaneurol.2013.6233.

22. Aarsland D., Batzu L., Halliday GM., Geurtsen GJ., Ballard C., Ray Chaudhuri K., et al. Parkinson disease-associated cognitive impairment. *Nat Rev Dis Primer.* 2021;7(1):1-21, doi: 10.1038/s41572-021-00280-3.

23. Gibb WR., Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1988;51(6):745-52, doi: 10.1136/jnnp.51.6.745.

24. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, Obeso J, Marek K, Litvan I, Lang AE, Halliday G, Goetz CG, Gasser T, Dubois B, Chan P, Bloem BR, Adler CH, Deuschl G. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015 Oct;30(12):1591-601. doi: 10.1002/mds.26424. PMID: 26474316.

25. Postuma RB, Poewe W, Litvan I, Lewis S, Lang AE, Halliday G, Goetz CG, Chan P, Slow E, Seppi K, Schaffer E, Rios-Romenets S, Mi T, Maetzler C, Li Y, Heim B, Bledsoe IO, Berg D. Validation of the MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2018 Oct;33(10):1601-1608. doi: 10.1002/mds.27362. Epub 2018 Aug 25. PMID: 30145797.

26. Saeed U., Lang AE., Masellis M. Neuroimaging Advances in Parkinson's Disease and Atypical Parkinsonian Syndromes. *Front Neurol.* 2020;11:572976, doi: 10.3389/fneur.2020.572976.

27. Postuma RB, Aarsland D, Barone P, Burn DJ, Hawkes CH, Oertel W, Ziemssen T. Identifying prodromal Parkinson's disease: pre-motor disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2012 Apr 15;27(5):617-26. doi: 10.1002/mds.24996. PMID: 22508280.

28. Brooks DJ., Pavese N. Imaging biomarkers in Parkinson's disease. *Prog Neurobiol.* 2011;95(4):614-28, doi: 10.1016/j.pneurobio.2011.08.009.

29. Visanji NP, Marras C, Hazrati LN, Liu LW, Lang AE. Alimentary, my dear Watson? The challenges of enteric α -synuclein as a Parkinson's disease biomarker. *Mov Disord.* 2014 Apr;29(4):444-50. doi: 10.1002/mds.25789. Epub 2013 Dec 26. PMID: 24375496.

30. Eller M., Williams DR. Biological fluid biomarkers in neurodegenerative parkinsonism. *Nat Rev Neurol.* 2009;5(10):561-70, doi: 10.1038/nrneurol.2009.135.

31. Wang Z., Becker K., Donadio V., Siedlak S., Yuan J., Rezaee M., et al. Skin α -Synuclein Aggregation Seeding Activity as a Novel Biomarker for Parkinson Disease. *JAMA*

Neurol. 2020;78(1):1-11, doi: 10.1001/jamaneurol.2020.3311.

32. Bellomo G., De Luca CMG., Paoletti FP., Gaetani L., Moda F., Parnetti L. α -Synuclein Seed Amplification Assays for Diagnosing Synucleinopathies: The Way Forward. *Neurology*. 2022;99(5):195-205, doi: 10.1212/WNL.000000000200878.

33. Fox SH, Katzenschlager R, Lim SY, Barton B, de Bie RMA, Seppi K, Coelho M, Sampaio C; Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Committee. International Parkinson and movement disorder society evidence-based medicine review: Update on treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2018 Aug;33(8):1248-1266. doi: 10.1002/mds.27372. Epub 2018 Mar 23. Erratum in: *Mov Disord*. 2018 Dec;33(12):1992. PMID: 29570866.

34. AlDakheel A., Kalia LV., Lang AE. Pathogenesis-targeted, disease-modifying therapies in Parkinson disease. *Neurother J Am Soc Exp Neurother*. 2014;11(1):6-23, doi: 10.1007/s13311-013-0218-1.

35. Alonso Cánovas A., Luquin Piudo R., García Ruiz-Espiga P., Burguera JA., Campos Arillo V., Castro A., et al. Dopaminergic agonists in Parkinson's disease. *Neurol Barc Spain*. 2014;29(4):230-41, doi: 10.1016/j.nrl.2011.04.012.

36. Grandas F. Cardiac valvulopathy and dopamine agonist. *Neurol Barc Spain*. 2007;22(10):870-81.

37. Baker WL., Silver D., White CM., Kluger J., Aberle J., Patel AA., et al. Dopamine agonists in the treatment of early Parkinson's disease: a meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009;15(4):287-94, doi: 10.1016/j.parkreldis.2008.07.004.

38. Grandas F., Galiano ML. Pramipexol: a new dopaminergic agonist for the treatment of Parkinson disease. *Neurol Barc Spain*. 1999;14(5):224-8.

39. Parkinson Study Group CALM Cohort Investigators Long-term effect of initiating pramipexole vs levodopa in early Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2009;66(5):563-70, doi: 10.1001/archneur.66.1.nct90001.

40. Barone P., Poewe W., Albrecht S., Debieuvre C., Massey D., Rascol O., et al. Pramipexole for the treatment of depressive symptoms in patients with Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2010;9(6):573-80, doi: 10.1016/S1474-4422(10)70106-X.

41. Marín-Lahoz J., Sampedro F., Martínez-Horta S., Pagonabarraga J., Kulisevsky J. Depression as a Risk Factor for Impulse Control Disorders in Parkinson Disease. *Ann Neurol*. 2019;86(5):762-9, doi: 10.1002/ana.25581.

42. Rascol O., Brooks DJ., Korczyn AD., De Deyn PP., Clarke CE., Lang AE. A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. *N Engl J Med*. 2000;342(20):1484-91, doi: 10.1056/NEJM200005183422004.

43. Hubble JP. Long-term studies of dopamine agonists. *Neurology*. 2002;58(4 Suppl 1):S42-50, doi: 10.1212/wnl.58.suppl_1.s42.

44. Reichmann H. Transdermal delivery of dopamine receptor agonists. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009;15 Suppl 4:S93-96, doi: 10.1016/S1353-8020(09)70843-0.

45. Sun W., Wang Q., Yang T., Feng C., Qu Y., Yang Y., et al. A meta-analysis evaluating effects of the rotigotine in Parkinson's disease, focusing on sleep disturbances and

activities of daily living. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol.* 2022;43(10):5821-37, doi: 10.1007/s10072-022-06159-9.

46. Trenkwalder C, Kies B, Rudzinska M, Fine J, Nikl J, Honczarenko K, Dioszeghy P, Hill D, Anderson T, Myllyla V, Kassubek J, Steiger M, Zucconi M, Tolosa E, Poewe W, Surmann E, Whitesides J, Boroojerdi B, Chaudhuri KR; Recover Study Group. Rotigotine effects on early morning motor function and sleep in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled study (RECOVER). *Mov Disord.* 2011 Jan;26(1):90-9. doi: 10.1002/mds.23441.

47. Garcia-Ruiz PJ., Martinez Castrillo JC., Alonso-Canovas A., Herranz Barcenas A., Vela L., Sanchez Alonso P., et al. Impulse control disorder in patients with Parkinson's disease under dopamine agonist therapy: a multicentre study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014;85(8):840-4, doi: 10.1136/jnnp-2013-306787.

48. Fabbri M., Ferreira JJ., Rascol O. COMT Inhibitors in the Management of Parkinson's Disease. *CNS Drugs.* 2022;36(3):261-82, doi: 10.1007/s40263-021-00888-9.

49. Weintraub D., Aarsland D., Chaudhuri KR., Dobkin RD., Leentjens AF., Rodriguez-Violante M., et al. The neuropsychiatry of Parkinson's disease: advances and challenges. *Lancet Neurol.* 2022;21(1):89-102, doi: 10.1016/S1474-4422(21)00330-6.

50. PD Med Collaborative Group; Gray R, Ives N, Rick C, Patel S, Gray A, Jenkinson C, McIntosh E, Wheatley K, Williams A, Clarke CE. Long-term effectiveness of dopamine agonists and monoamine oxidase B inhibitors compared with levodopa as initial treatment for Parkinson's disease (PD MED): a large, open-label, pragmatic randomised trial. *Lancet.* 2014 Sep 27;384(9949):1196-205. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60683-8. Epub 2014 Jun 11. Erratum in: *Lancet.* 2014 Sep 27;384(9949):1186. PMID: 24928805.

51. Liu Y., Li W., Tan C., Liu X., Wang X., Gui Y., et al. Meta-analysis comparing deep brain stimulation of the globus pallidus and subthalamic nucleus to treat advanced Parkinson disease. *J Neurosurg.* 2014;121(3):709-18, doi: 10.3171/2014.4.JNS131711.

52. Hacker ML., Turchan M., Heusinkveld LE., Currie AD., Millan SH., Molinari AL., et al. Deep brain stimulation in early-stage Parkinson disease: Five-year outcomes. *Neurology.* 2020;95(4):e393-401, doi: 10.1212/WNL.00000000000009946.

53. Schuepbach WMM., Rau J., Knudsen K., Volkmann J., Krack P., Timmermann L., et al. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *N Engl J Med.* 2013;368(7):610-22, doi: 10.1056/NEJMoa1205158.

54. Standaert DG., Rodriguez RL., Slevin JT., Lobatz M., Eaton S., Chatamra K., et al. Effect of Levodopa-carbidopa Intestinal Gel on Non-motor Symptoms in Patients with Advanced Parkinson's Disease. *Mov Disord Clin Pract.* 2017;4(6):829-37, doi: 10.1002/mdc3.12526.

55. Wirdefeldt K., Odin P., Nyholm D. Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel in Patients with Parkinson's Disease: A Systematic Review. *CNS Drugs.* 2016;30(5):381-404, doi: 10.1007/s40263-016-0336-5.

56. Katzenschlager R., Poewe W., Rascol O., Trenkwalder C., Deuschl G., Chaudhuri KR., et al. Apomorphine subcutaneous infusion in patients with Parkinson's disease with persistent motor fluctuations (TOLEDO): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2018;17(9):749-59, doi: 10.1016/S1474-4422(18)30239-4.

57. Grandas F. Subcutaneous infusions of apomorphine: a reappraisal of its therapeutic efficacy in advanced Parkinson's disease. *Expert Rev Neurother.* 2013;13(12):1343-

53, doi: 10.1586/14737175.2013.839235.

58. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4th edn, text revision) (DSM-IV-TR). American Psychiatric Association; 2001.

59. Weintraub D., Claassen DO. Impulse Control and Related Disorders in Parkinson's Disease. *Int Rev Neurobiol.* 2017;133:679-717, doi: 10.1016/bs.irn.2017.04.006.

60. Voon V., Mehta AR., Hallett M. Impulse control disorders in Parkinson's disease: recent advances. *Curr Opin Neurol.* 2011;24(4):324-30, doi: 10.1097/WCO.0b013e3283489687.

61. Molina JA, Sáinz-Artiga MJ, Fraile A, Jiménez-Jiménez FJ, Villanueva C, Ortí-Pareja M, Bermejo F. Pathologic gambling in Parkinson's disease: a behavioral manifestation of pharmacologic treatment? *Mov Disord.* 2000 Sep;15(5):869-72. doi: 10.1002/1531-8257(200009)15:5<869::aid-mds1016>3.0.co;2-i. PMID: 11009192.

62. Weintraub D., Koester J., Potenza MN., Siderowf AD., Stacy M., Voon V., et al. Impulse control disorders in Parkinson disease: a cross-sectional study of 3090 patients. *Arch Neurol.* 2010;67(5):589-95, doi: 10.1001/archneurol.2010.65.

63. Antonini A, Siri C, Santangelo G, Cilia R, Poletti M, Canesi M, Caporali A, Mancini F, Pezzoli G, Ceravolo R, Bonuccelli U, Barone P. Impulsivity and compulsivity in drug-naïve patients with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2011 Feb 15;26(3):464-8. doi: 10.1002/mds.23501. Epub 2011 Feb 10. PMID: 21312278.

64. Avanzi M, Baratti M, Cabrini S, Uber E, Brighetti G, Bonfà F. Prevalence of pathological gambling in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2006 Dec;21(12):2068-72. doi: 10.1002/mds.21072. PMID: 17044068.

65. Eisinger RS., Ramirez-Zamora A., Carbutaru S., Ptak B., Peng-Chen Z., Okun MS., et al. Medications, Deep Brain Stimulation, and Other Factors Influencing Impulse Control Disorders in Parkinson's Disease. *Front Neurol.* 2019;10:86, doi: 10.3389/fneur.2019.00086.

66. Weintraub D. Impulse control disorders in Parkinson's disease: A 20-year odyssey. *Mov Disord.* 2019 Apr;34(4):447-452. doi: 10.1002/mds.27668. Epub 2019 Mar 26. PMID: 30913337.

67. Zurowski M., O'Brien JD. Developments in impulse control behaviours of Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol.* 2015;28(4):387-92, doi: 10.1097/WCO.000000000000209.

68. World Health Organization. International Classification of Diseases (ICD-10). World Health Organization; Geneva, Switzerland: 1991.

69. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 3th edition. American Psychiatric Association; 1980.

70. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th edition. American Psychiatric Association; 2013

71. McElroy SL., Keck PE., Pope HG., Smith JM., Strakowski SM. Compulsive buying: a report of 20 cases. *J Clin Psychiatry.* 1994;55(6):242-8.

72. Evans AH, Katzenschlager R, Paviour D, O'Sullivan JD, Appel S, Lawrence AD, Lees AJ. Punding in Parkinson's disease: its relation to the dopamine dysregulation syndrome. *Mov Disord.* 2004 Apr;19(4):397-405. doi: 10.1002/mds.20045. PMID: 15077237.

73. Barbosa P., O'Sullivan SS., Joyce E., Lees AJ., Warner TT., Djamshidian A. Neuropsychiatric Features of Punding and Hobbyism in Parkinson's Disease. *Mov Disord Clin*

Pract. 2022;9(1):82-6, doi: 10.1002/mdc3.13363.

74. Garcia-Ruiz PJ, Martinez Castrillo JC, Desojo LV. Creativity related to dopaminergic treatment: A multicenter study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2019 Jun;63:169-173. doi: 10.1016/j.parkreldis.2019.02.010. Epub 2019 Feb 22. PMID: 30824283.

75. Giovannoni G., O'Sullivan JD., Turner K., Manson AJ., Lees AJ. Hedonistic homeostatic dysregulation in patients with Parkinson's disease on dopamine replacement therapies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000;68(4):423-8, doi: 10.1136/jnnp.68.4.423.

76. Warren N., O'Gorman C., Lehn A., Siskind D. Dopamine dysregulation syndrome in Parkinson's disease: a systematic review of published cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017;88(12):1060-4, doi: 10.1136/jnnp-2017-315985.

77. Marks I. Behavioural (non-chemical) addictions. *Br J Addict*. 1990;85(11):1389-94, doi: 10.1111/j.1360-0443.1990.tb01618.x.

78. Potenza M. Perspective: Behavioural addictions matter. *Nature*. 2015;522(7557):S62, doi: 10.1038/522S62a.

79. Grant JE., Potenza MN., Weinstein A., Gorelick DA. Introduction to behavioral addictions. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2010;36(5):233-41, doi: 10.3109/00952990.2010.491884.

80. Kirby LG., Zeeb FD., Winstanley CA. Contributions of serotonin in addiction vulnerability. *Neuropharmacology*. 2011;61(3):421-32, doi: 10.1016/j.neuropharm.2011.03.022.

81. Choi J-S., King DL., Jung Y-C. Editorial: Neurobiological Perspectives in Behavioral Addiction. *Front Psychiatry*. 2019;10:3, doi: 10.3389/fpsy.2019.00003.

82. Potenza MN., Balodis IM., Derevensky J., Grant JE., Petry NM., Verdejo-Garcia A., et al. Gambling disorder. *Nat Rev Dis Primer*. 2019;5(1):51, doi: 10.1038/s41572-019-0099-7.

83. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th edición. American Psychiatric Association; 1994.

84. Kessler RC., Hwang I., LaBrie R., Petukhova M., Sampson NA., Winters KC., et al. DSM-IV pathological gambling in the National Comorbidity Survey Replication. *Psychol Med*. 2008;38(9):1351-60, doi: 10.1017/S0033291708002900.

85. Voon V., Napier TC., Frank MJ., Sgambato-Faure V., Grace AA., Rodriguez-Oroz M., et al. Impulse control disorders and levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: an update. *Lancet Neurol*. 2017;16(3):238-50, doi: 10.1016/S1474-4422(17)30004-2.

86. Corvol J-C., Artaud F., Cormier-Dequaire F., Rascol O., Durif F., Derkinderen P., et al. Longitudinal analysis of impulse control disorders in Parkinson disease. *Neurology*. 2018;91(3):e189-201, doi: 10.1212/WNL.0000000000005816.

87. Miyasaki JM, Al Hassan K, Lang AE, Voon V. Punding prevalence in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2007 Jun 15;22(8):1179-81. doi: 10.1002/mds.21296. PMID: 17230464.

88. Parra-Díaz P., Chico-García JL., Beltrán-Corbellini Á., Rodríguez-Jorge F., Fernández-Escandón CL., Alonso-Cánovas A., et al. Does the Country Make a Difference in Impulse Control Disorders? A Systematic Review. *Mov Disord Clin Pract*. 2021;8(1):25-32, doi: 10.1002/mdc3.13128.

89. Voon V., Reynolds B., Brezing C., Gallea C., Skaljic M., Ekanayake V., et al. Impulsive choice and response in dopamine agonist-related impulse control behaviors. *Psychopharmacology (Berl)*. 2010;207(4):645-59, doi: 10.1007/s00213-009-1697-y.

90. Bastiaens J, Dorfman BJ, Christos PJ, Nirenberg MJ. Prospective cohort study of impulse control disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2013 Mar;28(3):327-33. doi: 10.1002/mds.25291. Epub 2013 Jan 2. PMID: 23283708; PMCID: PMC3894820.
91. Weintraub D., Aarsland D., Chaudhuri KR., Dobkin RD., Leentjens AF., Rodriguez-Violante M., et al. The neuropsychiatry of Parkinson's disease: advances and challenges. *Lancet Neurol*. 2022;21(1):89-102, doi: 10.1016/S1474-4422(21)00330-6.
92. Hommel ALAJ., Meinders MJ., Lorenzl S., Dodel R., Coelho M., Ferreira JJ., et al. The Prevalence and Determinants of Neuropsychiatric Symptoms in Late-Stage Parkinsonism. *Mov Disord Clin Pract*. 2020;7(5):531-42, doi: 10.1002/mdc3.12968.
93. Goerlich-Dobre KS, Probst C, Winter L, Witt K, Deuschl G, Möller B, van Eimeren T. Alexithymia-an independent risk factor for impulsive-compulsive disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2014 Feb;29(2):214-20. doi: 10.1002/mds.25679. Epub 2013 Oct 9. PMID: 24123483.
94. Callesen MB., Weintraub D., Damholdt MF., Møller A. Impulsive and compulsive behaviors among Danish patients with Parkinson's disease: prevalence, depression, and personality. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014;20(1):22-6, doi: 10.1016/j.parkreldis.2013.09.006.
95. Broen MP, Narayen NE, Kuijf ML, Dissanayaka NN, Leentjens AF. Prevalence of anxiety in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Mov Disord*. 2016 Aug;31(8):1125-33. doi: 10.1002/mds.26643. Epub 2016 Apr 29. PMID: 27125963.
96. Pagonabarraga J., Kulisevsky J., Strafella AP., Krack P. Apathy in Parkinson's disease: clinical features, neural substrates, diagnosis, and treatment. *Lancet Neurol*. 2015;14(5):518-31, doi: 10.1016/S1474-4422(15)00019-8.
97. Leroi I., Andrews M., McDonald K., Harbishettar V., Elliott R., Byrne EJ., et al. Apathy and impulse control disorders in Parkinson's disease: A direct comparison. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012;18(2):198-203, doi: 10.1016/j.parkreldis.2011.10.005.
98. Ardouin C., Chéreau I., Llorca P-M., Lhommée E., Durif F., Pollak P., et al. Évaluation des troubles comportementaux hyper- et hypodopaminergiques dans la maladie de Parkinson. *Rev Neurol (Paris)*. 2009;165(11):845-56, doi: 10.1016/j.neurol.2009.06.003.
99. Sinha N., Manohar S., Husain M. Impulsivity and apathy in Parkinson's disease. *J Neuropsychol*. 2013;7(2):255-83, doi: 10.1111/jnp.12013.
100. Scott BM., Eisinger RS., Burns MR., Lopes J., Okun MS., Gunduz A., et al. Co-occurrence of apathy and impulse control disorders in Parkinson disease. *Neurology*. 2020;95(20):e2769-80, doi: 10.1212/WNL.0000000000010965.
101. Fantini ML., Figorilli M., Arnulf I., Zibetti M., Pereira B., Beudin P., et al. Sleep and REM sleep behaviour disorder in Parkinson's disease with impulse control disorder. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018;89(3):305-10, doi: 10.1136/jnnp-2017-316576.
102. Schenck CH. Rapid eye movement sleep behavior disorder: current knowledge and future directions. *Sleep Med*. 2013;14(8):699-702, doi: 10.1016/j.sleep.2013.04.011.
103. Högl B., Stefani A. REM sleep behavior disorder (RBD): Update on diagnosis and treatment. *Somnologie Schlafforschung Schlafmed Somnology Sleep Res Sleep Med*. 2017;21(Suppl 1):1-8, doi: 10.1007/s11818-016-0048-6.
104. Bramich S., King A., Kuruvilla M., Naismith SL., Noyce A., Alty J. Isolated REM sleep behaviour disorder: current diagnostic procedures and emerging new technologies. *J*

Neurol. 2022;269(9):4684-95, doi: 10.1007/s00415-022-11213-9.

105. Cesari M., Heidbreder A., St Louis EK., Sixel-Döring F., Bliwise DL., Baldelli L., et al. Video-polysomnography procedures for diagnosis of rapid eye movement sleep behavior disorder (RBD) and the identification of its prodromal stages: guidelines from the International RBD Study Group. *Sleep*. 2022;45(3):zsab257, doi: 10.1093/sleep/zsab257.

106. Postuma RB., Iranzo A., Hu M., Högl B., Boeve BF., Manni R., et al. Risk and predictors of dementia and parkinsonism in idiopathic REM sleep behaviour disorder: a multicentre study. *Brain J Neurol*. 2019;142(3):744-59, doi: 10.1093/brain/awz030.

107. Giannini G., Provini F., Cortelli P., Calandra-Buonaura G. REM Sleep Behaviour Disorder in Multiple System Atrophy: From Prodromal to Progression of Disease. *Front Neurol*. 2021;12:677213, doi: 10.3389/fneur.2021.677213.

108. Valencia Garcia S., Luppi P-H., Fort P. A Particular Medullary-Spinal Inhibitory Pathway is Recruited for the Expression of Muscle Atonia During REM Sleep. *J Exp Neurosci*. 2018;12:1179069518808744, doi: 10.1177/1179069518808744.

109. Arnulf I. REM sleep behavior disorder: motor manifestations and pathophysiology. *Mov Disord*. 2012 May;27(6):677-89. doi: 10.1002/mds.24957. Epub 2012 Mar 22. PMID: 22447623.

110. Fantini ML., Macedo L., Zibetti M., Sarchioto M., Vidal T., Pereira B., et al. Increased risk of impulse control symptoms in Parkinson's disease with REM sleep behaviour disorder. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86(2):174-9, doi: 10.1136/jnnp-2014-307904.

111. Fantini ML., Durif F., Marques A. Impulse Control Disorders in REM Sleep Behavior Disorder. *Curr Treat Options Neurol*. 2019;21(5):23, doi: 10.1007/s11940-019-0564-3.

112. Marques A., Roquet D., Matar E., Taylor NL., Pereira B., O'Callaghan C., et al. Limbic hypoconnectivity in idiopathic REM sleep behaviour disorder with impulse control disorders. *J Neurol*. 2021;268(9):3371-80, doi: 10.1007/s00415-021-10498-6.

113. Amstutz D., Paschen S., Lachenmayer ML., Maradan-Gachet ME., Deuschl G., Krack P., et al. Management of Impulse Control Disorders with Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2020;19(8):611-7, doi: 10.2174/1871527319666200720105553.

114. Vargas AP., Vaz LS., Reuter A., Couto CM., Costa Cardoso FE. Impulse control symptoms in patients with Parkinson's disease: The influence of dopaminergic agonist. *Parkinsonism Relat Disord*. 2019;68:17-21, doi: 10.1016/j.parkreldis.2019.06.019.

115. Dodd ML., Klos KJ., Bower JH., Geda YE., Josephs KA., Ahlskog JE. Pathological gambling caused by drugs used to treat Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2005;62(9):1377-81, doi: 10.1001/archneur.62.9.noc50009.

116. Antonini A., Chaudhuri KR., Boroojerdi B., Asgharnejad M., Bauer L., Grieger F., et al. Impulse control disorder related behaviours during long-term rotigotine treatment: a post hoc analysis. *Eur J Neurol*. 2016;23(10):1556-65, doi: 10.1111/ene.13078.

117. Rizos A., Sauerbier A., Antonini A., Weintraub D., Martinez-Martin P., Kessel B., et al. A European multicentre survey of impulse control behaviours in Parkinson's disease patients treated with short- and long-acting dopamine agonists. *Eur J Neurol*. 2016;23(8):1255-61, doi: 10.1111/ene.13034.

118. Catalan MJ., Molina-Arjona JA., Mir P., Cubo E., Arbelo JM., Martinez-Martin P.,

et al. Improvement of impulse control disorders associated with levodopa-carbidopa intestinal gel treatment in advanced Parkinson's disease. *J Neurol*. 2018;265(6):1279-87, doi: 10.1007/s00415-018-8803-1.

119. Hack N., Akbar U., Thompson-Avila A., Fayad SM., Hastings EM., Moro E., et al. Impulsive and compulsive behaviors in Parkinson Study Group (PSG) centers performing deep brain stimulation surgery. *J Park Dis*. 2014;4(4):591-8, doi: 10.3233/JPD-140357.

120. Djamshidian A., O'Sullivan SS., Foltynie T., Aviles-Olmos I., Limousin P., Noyce A., et al. Dopamine agonists rather than deep brain stimulation cause reflection impulsivity in Parkinson's disease. *J Park Dis*. 2013;3(2):139-44, doi: 10.3233/JPD-130178.

121. Santin M des N., Voulleminot P., Vrillon A., Hainque E., Béreau M., Lagha-Boukbiza O., et al. Impact of Subthalamic Deep Brain Stimulation on Impulse Control Disorders in Parkinson's Disease: A Prospective Study. *Mov Disord*. 2021;36(3):750-7, doi: 10.1002/mds.28320.

122. Ouzir M., Errami M. Etiological theories of addiction: A comprehensive update on neurobiological, genetic and behavioural vulnerability. *Pharmacol Biochem Behav*. 2016;148:59-68, doi: 10.1016/j.pbb.2016.06.005.

123. Kraemmer J., Smith K., Weintraub D., Guillemot V., Nalls MA., Cormier-Dequaire F., et al. Clinical-genetic model predicts incident impulse control disorders in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87(10):1106-11, doi: 10.1136/jnnp-2015-312848.

124. Weintraub D., Posavi M., Fontanillas P., Tropea TF., Mamikonyan E., Suh E., et al. Genetic prediction of impulse control disorders in Parkinson's disease. *Ann Clin Transl Neurol*. 2022;9(7):936-49, doi: 10.1002/acn3.51569.

125. Jesús S., Perrián MT., Cortés C., Buiza-Rueda D., Macías-García D., Adarmes A., et al. Integrating genetic and clinical data to predict impulse control disorders in Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2021;28(2):459-68, doi: 10.1111/ene.14590.

126. Amami P., De Santis T., Invernizzi F., Garavaglia B., Albanese A. Impulse control behavior in GBA-mutated parkinsonian patients. *J Neurol Sci*. 2021;421:117291, doi: 10.1016/j.jns.2020.117291.

127. Petrucci S, Ginevrino M, Trezzi I, Monfrini E, Ricciardi L, Albanese A, Avenali M, Barone P, Bentivoglio AR, Bonifati V, Bove F, Bonanni L, Brusa L, Cereda C, Cossu G, Crisculo C, Dati G, De Rosa A, Eleopra R, Fabbrini G, Fadda L, Garbellini M, Minafra B, Onofrj M, Pacchetti C, Palmieri I, Pellicchia MT, Petracca M, Picillo M, Pisani A, Vallelunga A, Zangaglia R, Di Fonzo A, Morgante F, Valente EM; ITA-GENE-PD Study Group. GBA-Related Parkinson's Disease: Dissection of Genotype-Phenotype Correlates in a Large Italian Cohort. *Mov Disord*. 2020 Nov;35(11):2106-2111. doi: 10.1002/mds.28195. Epub 2020 Jul 13. PMID: 32658388.

128. Saunders-Pullman R., Raymond D., Elango S. LRRK2 Parkinson Disease. En: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Gripp KW et al., editores. *GeneReviews*®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993.

129. Piredda R., Desmarais P., Masellis M., Gasca-Salas C. Cognitive and psychiatric symptoms in genetically determined Parkinson's disease: a systematic review. *Eur J Neurol*. 2020;27(2):229-34, doi: 10.1111/ene.14115.

130. Simuni T, Brumm MC, Uribe L, Caspell-Garcia C, Coffey CS, Siderowf A, Alcalay RN, Trojanowski JQ, Shaw LM, Seibyl J, Singleton A, Toga AW, Galasko D, Foroud T, Nudelman K,

Tosun-Turgut D, Poston K, Weintraub D, Mollenhauer B, Tanner CM, Kieburz K, Chahine LM, Reimer A, Hutten S, Bressman S, Marek K; Parkinson's Progression Markers Initiative Investigators. Clinical and Dopamine Transporter Imaging Characteristics of Leucine Rich Repeat Kinase 2 (LRRK2) and Glucosylceramidase Beta (GBA) Parkinson's Disease Participants in the Parkinson's Progression Markers Initiative: A Cross-Sectional Study. *Mov Disord*. 2020 May;35(5):833-844. doi: 10.1002/mds.27989. Epub 2020 Feb 19. PMID: 32073681; PMCID: PMC7231646.

131. Morgante F., Fasano A., Ginevrino M., Petrucci S., Ricciardi L., Bove F., et al. Impulsive-compulsive behaviors in parkin-associated Parkinson disease. *Neurology*. 2016;87(14):1436-41, doi: 10.1212/WNL.0000000000003177.

132. Vriend C. The neurobiology of impulse control disorders in Parkinson's disease: from neurotransmitters to neural networks. *Cell Tissue Res*. 2018;373(1):327-36, doi: 10.1007/s00441-017-2771-0.

133. Brewer JA., Potenza MN. The Neurobiology and Genetics of Impulse Control Disorders: Relationships to Drug Addictions. *Biochem Pharmacol*. 2008;75(1):63-75, doi: 10.1016/j.bcp.2007.06.043.

134. Latella D., Maggio MG., Maresca G., Saporoso AF., Le Cause M., Manuli A., et al. Impulse control disorders in Parkinson's disease: A systematic review on risk factors and pathophysiology. *J Neurol Sci*. 2019;398:101-6, doi: 10.1016/j.jns.2019.01.034.

135. Bhattacharjee S. Impulse control disorders in Parkinson's disease: Review of pathophysiology, epidemiology, clinical features, management, and future challenges. *Neurol India*. 2018;66(4):967-75, doi: 10.4103/0028-3886.237019.

136. Obeso JA, Rodriguez-Oroz MC, Stamelou M, Bhatia KP, Burn DJ. The expanding universe of disorders of the basal ganglia. *Lancet*. 2014 Aug 9;384(9942):523-31. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62418-6. Epub 2014 Jun 18. PMID: 24954674.

137. A B., F S., T W., J H., T K., T K., et al. Ventral striatal activation during reward anticipation correlates with impulsivity in alcoholics. *Biol Psychiatry*. 2009;66(8), doi: 10.1016/j.biopsych.2009.04.035.

138. Evans AH., Pavese N., Lawrence AD., Tai YF., Appel S., Doder M., et al. Compulsive drug use linked to sensitized ventral striatal dopamine transmission. *Ann Neurol*. 2006;59(5):852-8, doi: 10.1002/ana.20822.

139. Steeves TDL., Miyasaki J., Zurowski M., Lang AE., Pellecchia G., Van Eimeren T., et al. Increased striatal dopamine release in Parkinsonian patients with pathological gambling: a [11C] raclopride PET study. *Brain J Neurol*. 2009;132(Pt 5):1376-85, doi: 10.1093/brain/awp054.

140. O'Sullivan SS., Wu K., Politis M., Lawrence AD., Evans AH., Bose SK., et al. Cue-induced striatal dopamine release in Parkinson's disease-associated impulsive-compulsive behaviours. *Brain J Neurol*. 2011;134(Pt 4):969-78, doi: 10.1093/brain/awr003.

141. Cilia R., Ko JH., Cho SS., van Eimeren T., Marotta G., Pellecchia G., et al. Reduced dopamine transporter density in the ventral striatum of patients with Parkinson's disease and pathological gambling. *Neurobiol Dis*. 2010;39(1):98-104, doi: 10.1016/j.nbd.2010.03.013.

142. Vriend C, Nordbeck AH, Booij J, van der Werf YD, Pattij T, Voorn P, Raijmakers P, Foncke EM, van de Giessen E, Berendse HW, van den Heuvel OA. Reduced dopamine transporter

binding predates impulse control disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2014 Jun;29(7):904-11. doi: 10.1002/mds.25886. Epub 2014 May 16. PMID: 24832846.

143. Hammes J., Theis H., Giehl K., Hoenig MC., Greuel A., Tittgemeyer M., et al. Dopamine metabolism of the nucleus accumbens and fronto-striatal connectivity modulate impulse control. *Brain J Neurol.* 2019;142(3):733-43, doi: 10.1093/brain/awz007.

144. Biundo R, Weis L, Facchini S, Formento-Dojot P, Vallelunga A, Pilleri M, Weintraub D, Antonini A. Patterns of cortical thickness associated with impulse control disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015 Apr 15;30(5):688-95. doi: 10.1002/mds.26154. Epub 2015 Feb 4. PMID: 25649923.

145. Menon V. 20 years of the default mode network: A review and synthesis. *Neuron.* 2023;111(16):2469-87, doi: 10.1016/j.neuron.2023.04.023.

146. Greicius MD., Krasnow B., Reiss AL., Menon V. Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003;100(1):253-8, doi: 10.1073/pnas.0135058100.

147. Rao H, Mamikonyan E, Detre JA, Siderowf AD, Stern MB, Potenza MN, Weintraub D. Decreased ventral striatal activity with impulse control disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2010 Aug 15;25(11):1660-9. doi: 10.1002/mds.23147. PMID: 20589879; PMCID: PMC3063061.

148. Tessitore A, De Micco R, Giordano A, di Nardo F, Caiazzo G, Siciliano M, De Stefano M, Russo A, Esposito F, Tedeschi G. Intrinsic brain connectivity predicts impulse control disorders in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2017 Dec;32(12):1710-1719. doi: 10.1002/mds.27139. Epub 2017 Sep 26. PMID: 28949049.

149. Weintraub D, Hoops S, Shea JA, Lyons KE, Pahwa R, Driver-Dunckley ED, Adler CH, Potenza MN, Miyasaki J, Siderowf AD, Duda JE, Hurtig HI, Colcher A, Horn SS, Stern MB, Voon V. Validation of the questionnaire for impulsive-compulsive disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2009 Jul 30;24(10):1461-7. doi: 10.1002/mds.22571. PMID: 19452562; PMCID: PMC2848971.

150. Weintraub D, Mamikonyan E, Papay K, Shea JA, Xie SX, Siderowf A. Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease-Rating Scale. *Mov Disord.* 2012 Feb;27(2):242-7. doi: 10.1002/mds.24023. Epub 2011 Dec 1. PMID: 22134954; PMCID: PMC3537263.

151. Sobreviela M. Validación del cuestionario de conductas impulsivas y compulsivas en la enfermedad de Parkinson (QUIP). Tesis Doctoral. Universidad Complutense de Madrid; 2015. s. f.

152. Goetz CG., Tilley BC., Shaftman SR., Stebbins GT., Fahn S., Martinez-Martin P., et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord.* 2008;23(15):2129-70, doi: 10.1002/mds.22340.

153. Chamberlain SR., Grant JE. Minnesota Impulse Disorders Interview (MIDI): Validation of a structured diagnostic clinical interview for impulse control disorders in an enriched community sample. *Psychiatry Res.* 2018;265:279-83, doi: 10.1016/j.psychres.2018.05.006.

154. Cabrini S, Baratti M, Bonfà F, Cabri G, Uber E, Avanzi M. Preliminary evaluation of the DDS-PC inventory: a new tool to assess impulsive-compulsive behaviours associated to dopamine replacement therapy in Parkinson's disease. *Neurol Sci.* 2009 Aug;30(4):307-13. doi: 10.1007/s10072-009-0101-3. Epub 2009 Jun 10. PMID: 19513585.
155. Okai D., Askey-Jones S., Mack J., Martin A., Chaudhuri KR., Samuel M., et al. Parkinson's Impulse-Control Scale for the Severity Rating of Impulse-Control Behaviors in Parkinson's Disease: A Semistructured Clinical Assessment Tool. *Mov Disord Clin Pract.* 2016;3(5):494-9, doi: 10.1002/mdc3.12316.
156. Rieu I, Martinez-Martin P, Pereira B, De Chazeron I, Verhagen Metman L, Jahanshahi M, Ardouin C, Chéreau I, Brefel-Courbon C, Ory-Magne F, Klinger H, Peyrol F, Schupbach M, Dujardin K, Tison F, Houeto JL, Krack P, Durif F. International validation of a behavioral scale in Parkinson's disease without dementia. *Mov Disord.* 2015 Apr 15;30(5):705-13. doi: 10.1002/mds.26223. Epub 2015 Mar 21. PMID: 25809278.
157. Rabinak CA., Nirenberg MJ. Dopamine agonist withdrawal syndrome in Parkinson disease. *Arch Neurol.* 2010;67(1):58-63, doi: 10.1001/archneurol.2009.294.
158. Yu XX., Fernandez HH. Dopamine agonist withdrawal syndrome: A comprehensive review. *J Neurol Sci.* 2017;374:53-5, doi: 10.1016/j.jns.2016.12.070.
159. Hollander E., DeCaria CM., Finkell JN., Begaz T., Wong CM., Cartwright C. A randomized double-blind fluvoxamine/placebo crossover trial in pathologic gambling. *Biol Psychiatry.* 2000;47(9):813-7, doi: 10.1016/s0006-3223(00)00241-9.
160. Hicks CW., Pandya MM., Itin I., Fernandez HH. Valproate for the treatment of medication-induced impulse-control disorders in three patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2011;17(5):379-81, doi: 10.1016/j.parkreldis.2011.03.003.
161. Bermejo PE., Ruiz-Huete C., Anciones B. Zonisamide in managing impulse control disorders in Parkinson's disease. *J Neurol.* 2010;257(10):1682-5, doi: 10.1007/s00415-010-5603-7.
162. Thomas A., Bonanni L., Gambi F., Di Iorio A., Onofrj M. Pathological gambling in Parkinson disease is reduced by amantadine. *Ann Neurol.* 2010;68(3):400-4, doi: 10.1002/ana.22029.
163. Papay K., Xie SX., Stern M., Hurtig H., Siderowf A., Duda JE., et al. Naltrexone for impulse control disorders in Parkinson disease: a placebo-controlled study. *Neurology.* 2014;83(9):826-33, doi: 10.1212/WNL.0000000000000729.
164. Weintraub D., Papay K., Xie SX. Naltrexone for impulse control disorders in Parkinson disease: a placebo-controlled study. *Neurology.* 2015;84(13):1386-7.
165. Grassi G., Albani G., Terenzi F., Razzolini L., Ramat S. New pharmacological and neuromodulation approaches for impulsive-compulsive behaviors in Parkinson's disease. *Neurol Sci.* 2021;42(7):2673-82, doi: 10.1007/s10072-021-05237-8.
166. Nardone R., De Blasi P., Höller Y., Christova M., Tezzon F., Trinka E., et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation transiently reduces punning in Parkinson's disease: a preliminary study. *J Neural Transm Vienna Austria 1996.* 2014;121(3):267-74, doi: 10.1007/s00702-013-1100-3.
167. Okai D., Askey-Jones S., Samuel M., O'Sullivan SS., Chaudhuri KR., Martin A., et al. Trial of CBT for impulse control behaviors affecting Parkinson patients and their caregivers.

Neurology. 2013;80(9):792-9, doi: 10.1212/WNL.0b013e3182840678.

168. Drew DS, Muhammed K, Baig F, Kelly M, Saleh Y, Sarangmat N, Okai D, Hu M, Manohar S, Husain M. Dopamine and reward hypersensitivity in Parkinson's disease with impulse control disorder. *Brain*. 2020 Aug 1;143(8):2502-2518. doi: 10.1093/brain/awaa198. PMID: 32761061; PMCID: PMC7447523.

169. Heiden P., Heinz A., Romanczuk-Seiferth N. Pathological gambling in Parkinson's disease: what are the risk factors and what is the role of impulsivity? *Eur J Neurosci*. 2017;45(1):67-72, doi: 10.1111/ejn.13396.

170. Silva B., Canas-Simião H., Cavanna AE. Neuropsychiatric Aspects of Impulse Control Disorders. *Psychiatr Clin North Am*. 2020;43(2):249-62, doi: 10.1016/j.psc.2020.02.001.

171. Cohen, Jacob (1988). *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. Routledge. ISBN 978-1-134-74270-7.

172. Hughes AJ., Daniel SE., Kilford L., Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992;55(3):181-4, doi: 10.1136/jnnp.55.3.181.

173. Fahn S, Elton RL, and Members of the UPDRS Development Committee. Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In S Fahn, CD Marsden, DB Calne, M Goldstein, eds. *Recent developments in Parkinson's disease*, vol. 2. Florham Park, NJ: Macmillan Health Care Information, 1987: 153–164.

174. Hoehn MM., Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology*. 1967;17(5):427-42, doi: 10.1212/wnl.17.5.427.

175. Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Brown RG, Sethi K, Stocchi F, Odin P, Ondo W, Abe K, Macphee G, Macmahon D, Barone P, Rabey M, Forbes A, Breen K, Tluk S, Naidu Y, Olanow W, Williams AJ, Thomas S, Rye D, Tsuboi Y, Hand A, Schapira AH. The metric properties of a novel non-motor symptoms scale for Parkinson's disease: Results from an international pilot study. *Mov Disord*. 2007 Oct 15;22(13):1901-11. doi: 10.1002/mds.21596. PMID: 17674410.

176. Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Schapira AH, Stocchi F, Sethi K, Odin P, Brown RG, Koller W, Barone P, MacPhee G, Kelly L, Rabey M, MacMahon D, Thomas S, Ondo W, Rye D, Forbes A, Tluk S, Dhawan V, Bowron A, Williams AJ, Olanow CW. International multicenter pilot study of the first comprehensive self-completed nonmotor symptoms questionnaire for Parkinson's disease: the NMSQuest study. *Mov Disord*. 2006 Jul;21(7):916-23. doi: 10.1002/mds.20844. PMID: 16547944.

177. Folstein MF., Folstein SE., McHugh PR. «Mini-mental state». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12(3):189-98, doi: 10.1016/0022-3956(75)90026-6.

178. Nasreddine ZS., Phillips NA., Bédirian V., Charbonneau S., Whitehead V., Collin I., et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(4):695-9, doi: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x.

179. Skorvanek M, Goldman JG, Jahanshahi M, Marras C, Rektorova I, Schmand B, van Duijn E, Goetz CG, Weintraub D, Stebbins GT, Martinez-Martin P; members of the MDS Rating Scales Review Committee. Global scales for cognitive screening in Parkinson's disease: Critique and recommendations. *Mov Disord*. 2018 Feb;33(2):208-218. doi: 10.1002/mds.27233. Epub 2017 Nov 23. PMID: 29168899.

180. Hurtado-Pomares M., Terol-Cantero MC., Sánchez-Pérez A., Leiva-Santana C., Peral-Gómez P., Valera-Gran D., et al. Measuring executive dysfunction in Parkinson's disease: Reliability and validity of the Spanish version of Frontal Assessment Battery (FAB-E). *PLoS ONE*. 2018;13(11):e0207698, doi: 10.1371/journal.pone.0207698.
181. Wechsler D. Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised, Psychological Corporation, San Antonio, TX (1981)
182. Tombaugh TN., Kozak J., Rees L. Normative data stratified by age and education for two measures of verbal fluency: FAS and animal naming. *Arch Clin Neuropsychol Off J Natl Acad Neuropsychol*. 1999;14(2):167-77.
183. Butman J, Allegri RF, Harris P, Drake M. Fluencia verbal en español. Datos normativos en Argentina [Spanish verbal fluency. Normative data in Argentina]. *Medicina (B Aires)*. 2000;60(5 Pt 1):561-4. Spanish. PMID: 11188892.
184. Hsieh Y-H., Chen K-J., Wang C-C., Lai C-L. Cognitive and Motor Components of Response Speed in the Stroop Test in Parkinson's Disease Patients. *Kaohsiung J Med Sci*. 2008;24(4):197-203, doi: 10.1016/S1607-551X(08)70117-7.
185. Patton JH., Stanford MS., Barratt ES. Factor structure of the barratt impulsiveness scale. *J Clin Psychol*. 1995;51(6):768-74, doi: 10.1002/1097-4679(199511)51:6<768::AID-JCLP2270510607>3.0.CO;2-1.
186. Granero R., Jiménez-Murcia S., Fernández-Aranda F., Del Pino-Gutiérrez A., Mena-Moreno T., Mestre-Bach G., et al. Presence of problematic and disordered gambling in older age and validation of the South Oaks Gambling Scale. *PloS One*. 2020;15(5):e0233222, doi: 10.1371/journal.pone.0233222.
187. Lesieur HR., Blume SB. The South Oaks Gambling Screen (SOGS): a new instrument for the identification of pathological gamblers. *Am J Psychiatry*. 1987;144(9):1184-8, doi: 10.1176/ajp.144.9.1184.
188. Pedrero Pérez EJ., Rodríguez Monje MT., Gallardo Alonso F., Fernández Girón M., Pérez López M., Chicharro Romero J. Validación de un instrumento para la detección de trastornos de control de impulsos y adicciones: el MULTICAGE CAD-4. *Trastor Adict*. 2007;9(4):269-79.
189. Rodríguez Monje MT., Pedrero Pérez EJ., Fernández Girón M., Gallardo Alonso F., Sanz Cuesta T. [Early detection of addictive behaviour in primary health care. Use of MULTICAGE CAD-4]. *Aten Primaria*. 2009;41(1):25-32, doi: 10.1016/j.aprim.2008.04.004.
190. Terol-Cantero MC., Cabrera-Perona V., Martín-Aragón M. Revisión de estudios de la Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria (HAD) en muestras españolas. *An Psicol Ann Psychol*. 2015;31(2):494-503, doi: 10.6018/analesps.31.2.172701.
191. Colom F., Vieta E., Martínez-Arán A., García-García M., Reinares M., Torrent C., et al. Versión española de una escala de evaluación de la manía: validez y fiabilidad de la Escala de Young. *Med Clínica*. 2002;119(10):366-71, doi: 10.1016/S0025-7753(02)73419-2.
192. Weintraut R., Karádi K., Lucza T., Kovács M., Makkos A., Janszky J., et al. Lille Apathy Rating Scale and MDS-UPDRS for Screening Apathy in Parkinson's Disease. *J Park Dis*. 2016;6(1):257-65, doi: 10.3233/JPD-150726.
193. Pettersson A., Modin S., Wahlström R., Af Winklerfelt Hammarberg S., Krakau I. The Mini-International Neuropsychiatric Interview is useful and well accepted as part of the

clinical assessment for depression and anxiety in primary care: a mixed-methods study. *BMC Fam Pract.* 2018;19(1):19, doi: 10.1186/s12875-017-0674-5.

194. Shulman LM, Armstrong M, Ellis T, Gruber-Baldini A, Horak F, Nieuwboer A, Parashos S, Post B, Rogers M, Siderowf A, Goetz CG, Schrag A, Stebbins GT, Martinez-Martin P. Disability Rating Scales in Parkinson's Disease: Critique and Recommendations. *Mov Disord.* 2016 Oct;31(10):1455-1465. doi: 10.1002/mds.26649. PMID: 27193358.

195. Peto V., Jenkinson C., Fitzpatrick R., Greenhall R. The development and validation of a short measure of functioning and well being for individuals with Parkinson's disease. *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil.* 1995;4(3):241-8, doi: 10.1007/BF02260863.

196. Martínez-Martín P., Frades Payo B. Quality of life in Parkinson's disease: validation study of the PDQ-39 Spanish version. *The Grupo Centro for Study of Movement Disorders. J Neurol.* 1998;245 Suppl 1:S34-38, doi: 10.1007/pl00007737.

197. Vela L, Martínez Castrillo JC, García Ruiz P, Gasca-Salas C, Macías Macías Y, Pérez Fernández E, Ybot I, Lopez Valdés E, Kurtis MM, Posada Rodriguez IJ, Mata M, Ruiz Huete C, Eimil M, Borrue C, Del Val J, López-Manzanares L, Rojo Sebastian A, Marasescu R. The high prevalence of impulse control behaviors in patients with early-onset Parkinson's disease: A cross-sectional multicenter study. *J Neurol Sci.* 2016 Sep 15;368:150-4. doi: 10.1016/j.jns.2016.07.003. Epub 2016 Jul 2. PMID: 27538621.

198. Syvertsen A., Leino T., Pallesen S., Smith ORF., Sivertsen B., Griffiths MD., et al. Marital status and gambling disorder: a longitudinal study based on national registry data. *BMC Psychiatry.* 2023;23(1):199, doi: 10.1186/s12888-023-04697-w.

199. Biundo R, Weis L, Abbruzzese G, Calandra-Buonaura G, Cortelli P, Jori MC, Lopiano L, Marconi R, Matinella A, Morgante F, Nicoletti A, Tamburini T, Tinazzi M, Zappia M, Vorovenci RJ, Antonini A. Impulse control disorders in advanced Parkinson's disease with dyskinesia: The ALTHEA study. *Mov Disord.* 2017 Nov;32(11):1557-1565. doi: 10.1002/mds.27181. Epub 2017 Sep 27. PMID: 28960475.

200. Jesús S, Labrador-Espinosa MA, Adarmes AD, Méndel-Del Barrio C, Martínez-Castrillo JC, Alonso-Cánovas A, Sánchez Alonso P, Novo-Ponte S, Alonso-Losada MG, López Ariztegui N, Segundo Rodríguez JC, Morales MI, Gastón I, Lacruz Bescos F, Clavero Ibarra P, Kulisevsky J, Pagonabarraga J, Pascual-Sedano B, Martínez-Martín P, Santos-García D, Mir P; COPPADIS Study Group. Non-motor symptom burden in patients with Parkinson's disease with impulse control disorders and compulsive behaviours: results from the COPPADIS cohort. *Sci Rep.* 2020 Oct 9;10(1):16893. doi: 10.1038/s41598-020-73756-z. PMID: 33037247; PMCID: PMC7547680.

201. Pineau F., Roze E., Lacomblez L., Bonnet A-M., Vidailhet M., Czernecki V., et al. Executive functioning and risk-taking behavior in Parkinson's disease patients with impulse control disorders. *J Neural Transm Vienna Austria* 1996. 2016;123(6):573-81, doi: 10.1007/s00702-016-1549-y.

202. Tessitore A., Santangelo G., De Micco R., Vitale C., Giordano A., Raimo S., et al. Cortical thickness changes in patients with Parkinson's disease and impulse control disorders. *Parkinsonism Relat Disord.* 2016;24:119-25, doi: 10.1016/j.parkreldis.2015.10.013.

203. Santangelo G., Raimo S., Barone P. The relationship between Impulse Control

Disorders and cognitive dysfunctions in Parkinson's Disease: A meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev.* 2017;77:129-47, doi: 10.1016/j.neubiorev.2017.02.018.

204. Waskowiak P., Koppelmans V., Ruitenberg MFL. Trait Anxiety as a Risk Factor for Impulse Control Disorders in de novo Parkinson's Disease. *J Park Dis.* 2022;12(2):689-97, doi: 10.3233/JPD-212959.

205. Díaz A., Pérez L. Gambling and substance use: A cross-consumption analysis of tobacco smoking, alcohol drinking and gambling. *Subst Abuse.* 2021;42(4):1016-21, doi: 10.1080/08897077.2021.1903657.

206. Giovannelli F., Gavazzi G., Noferini C., Palumbo P., Viggiano MP., Cincotta M. Impulsivity Traits in Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Mov Disord Clin Pract.* s. f.;n/a(n/a), doi: 10.1002/mdc3.13839.

207. Marín-Lahoz J., Pagonabarraga J., Martínez-Horta S., Fernández de Bobadilla R., Pascual-Sedano B., Pérez-Pérez J., et al. Parkinson's Disease: Impulsivity Does Not Cause Impulse Control Disorders but Boosts Their Severity. *Front Psychiatry.* 2018;9:465, doi: 10.3389/fpsy.2018.00465.

208. Turecki G., Brent DA., Gunnell D., O'Connor RC., Oquendo MA., Pirkis J., et al. Suicide and suicide risk. *Nat Rev Dis Primer.* 2019;5(1):74, doi: 10.1038/s41572-019-0121-0.

209. Black DW., Shaw M., Coryell W., Crowe R., McCormick B., Allen J. Age at onset of DSM-IV pathological gambling in a non-treatment sample: Early- versus later-onset. *Compr Psychiatry.* 2015;60:40-6, doi: 10.1016/j.comppsy.2015.04.007.

210. Santos-García D., de Deus Fonticoba T., Cores Bartolomé C., Suárez Castro E., Jesús S., Mir P., et al. Depression is Associated with Impulse-compulsive Behaviors in Parkinson's disease. *J Affect Disord.* 2021;280(Pt B):77-89, doi: 10.1016/j.jad.2020.11.075.

211. Faouzi J., Corvol J-C., Mariani L-L. Impulse control disorders and related behaviors in Parkinson's disease: risk factors, clinical and genetic aspects, and management. *Curr Opin Neurol.* 2021;34(4):547-55, doi: 10.1097/WCO.0000000000000955.

212. Petry NM., Ginley MK., Rash CJ. A systematic review of treatments for problem gambling. *Psychol Addict Behav J Soc Psychol Addict Behav.* 2017;31(8):951-61, doi: 10.1037/adb0000290.

213. Weintraub D., Aarsland D., Chaudhuri KR., Dobkin RD., Leentjens AF., Rodriguez-Violante M., et al. The neuropsychiatry of Parkinson's disease: advances and challenges. *Lancet Neurol.* 2022;21(1):89-102, doi: 10.1016/S1474-4422(21)00330-6.

214. Phu AL., Xu Z., Brakoulias V., Mahant N., Fung VSC., Moore GD., et al. Effect of impulse control disorders on disability and quality of life in Parkinson's disease patients. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas.* 2014;21(1):63-6, doi: 10.1016/j.jocn.2013.02.032.

215. Petitet P., Scholl J., Attaallah B., Drew D., Manohar S., Husain M. The relationship between apathy and impulsivity in large population samples. *Sci Rep.* 2021;11(1):4830, doi: 10.1038/s41598-021-84364-w.

216. Cao L., Xu T., Zhao G., Lv D., Lu J., Zhao G. Risk factors of impulsive-compulsive behaviors in PD patients: a meta-analysis. *J Neurol.* 2022;269(3):1298-315, doi: 10.1007/s00415-021-10724-1.

217. Seppi K., Ray Chaudhuri K., Coelho M., Fox SH., Katzenschlager R., Perez Lloret S., et al. Update on treatments for nonmotor symptoms of Parkinson's disease—an evidence-

based medicine review. *Mov Disord.* 2019;34(2):180-98, doi: 10.1002/mds.27602.

218. Bugalho P., Viana-Baptista M. REM sleep behavior disorder and motor dysfunction in Parkinson's disease--a longitudinal study. *Parkinsonism Relat Disord.* 2013;19(12):1084-7, doi: 10.1016/j.parkreldis.2013.07.017.

219. Howell MJ, Schenck CH. Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder and Neurodegenerative Disease. *JAMA Neurol.* 2015 Jun;72(6):707-12. doi: 10.1001/jamaneurol.2014.4563. PMID: 25867792.

220. Postuma RB, Arnulf I, Hogl B, Iranzo A, Miyamoto T, Dauvilliers Y, Oertel W, Ju YE, Puligheddu M, Jennum P, Pelletier A, Wolfson C, Leu-Semenescu S, Frauscher B, Miyamoto M, Cochen De Cock V, Unger MM, Stiasny-Kolster K, Fantini ML, Montplaisir JY. A single-question screen for rapid eye movement sleep behavior disorder: a multicenter validation study. *Mov Disord.* 2012 Jun;27(7):913-6. doi: 10.1002/mds.25037. Epub 2012 May 30. PMID: 22729987; PMCID: PMC4043389.

221. Stiasny-Kolster K, Mayer G, Schäfer S, Möller JC, Heinzl-Gutenbrunner M, Oertel WH. The REM sleep behavior disorder screening questionnaire--a new diagnostic instrument. *Mov Disord.* 2007 Dec;22(16):2386-93. doi: 10.1002/mds.21740. PMID: 17894337.

222. Kim YE., Jeon BS., Yang H-J., Ehm G., Yun JY., Kim H-J., et al. REM sleep behavior disorder: association with motor complications and impulse control disorders in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2014;20(10):1081-4, doi: 10.1016/j.parkreldis.2014.03.022.

223. Bayard S., Dauvilliers Y., Yu H., Croisier-Langenier M., Rossignol A., Charif M., et al. Impulse control disorder and rapid eye movement sleep behavior disorder in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2014;20(12):1411-4, doi: 10.1016/j.parkreldis.2014.09.020.

8. ANEXOS

ANEXO 1. HOJA DE INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO INFORMADO

Factores predictores del desarrollo de trastornos del control de impulsos en enfermedad de Parkinson.

Código: IMPULSE. Versión 2.0. Fecha 04 de diciembre de 2018.

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del estudio: Factores predictores del desarrollo de trastornos del control de impulsos en enfermedad de Parkinson.

Identificación del Médico del estudio

Investigador Principal: Dr Francisco Grandas

Dirección: Hospital General Universitario Gregorio Marañón

C/ Doctor Esquerdo, 46; 28007; Madrid (España)

Teléfono de contacto: 915868339

1. Participación

Se le invita a participar en un estudio clínico de investigación. Durante el estudio, se realizarán los procedimientos descritos a continuación. Antes de que puede tomar parte en este estudio, es importante que comprenda qué implica. Lea esta información detenidamente y haga todas las preguntas que desee.

2. Introducción

La enfermedad de Parkinson es la segunda enfermedad neurodegenerativa en frecuencia en nuestro medio. En la actualidad, existe un amplio número de fármacos utilizados para el tratamiento sintomático de esta enfermedad, entre los que se encuentran los agonistas dopaminérgicos. Estos fármacos, eficaces para el control de los síntomas motores de la enfermedad de Parkinson como el temblor, la rigidez y la lentitud, pueden presentar efectos adversos en algunos pacientes. Dentro de los efectos adversos, aproximadamente 1 de cada 5 pacientes tratados con agonistas dopaminérgicos desarrolla una complicación psiquiátrica conocida como trastorno del control de impulsos. Este trastorno, caracterizado por un aumento en la impulsividad, engloba fundamentalmente la hipersexualidad, la ingesta compulsiva, las compras compulsivas y el trastorno por juego. En muchas ocasiones, el desarrollo de estos comportamientos tiene importante consecuencias negativas sobre la calidad de vida, entorno laboral y social de los pacientes que los desarrollan.

A día de hoy, se han identificado ciertos factores de riesgo que se relacionan con una mayor probabilidad de desarrollar trastornos del control de impulsos en pacientes con enfermedad de Parkinson tras la administración de agonistas dopaminérgicos. Asimismo, diversos estudios de investigación sugieren que existen similitudes en las conexiones cerebrales afectadas en pacientes con enfermedad de Parkinson que

desarrollan trastornos del control de impulsos y sujetos sin enfermedad de Parkinson que presentan trastornos psiquiátricos que cursan con impulsividad, entre los que se encuentra el Trastorno por Juego. Sin embargo, en la actualidad carecemos de herramientas fiables que ayuden a predecir una alta probabilidad de desarrollo de estas complicaciones.

2. Objetivo

El objetivo de este estudio es identificar las diferencias que existen en el perfil neuropsicológico y los rasgos conductuales de pacientes con enfermedad de Parkinson que desarrollan trastornos del control de impulsos en comparación con pacientes con enfermedad de Parkinson que no desarrollan esta complicación y pacientes con trastorno por juego sin enfermedad de Parkinson.

3. Número aproximado de pacientes, número de visitas y procedimientos del estudio:

Se espera que participen en el estudio aproximadamente 90 pacientes. El estudio constará de una única visita, que se dividirá en dos evaluaciones en el centro. La totalidad de la visita se realizará en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

EVALUACIÓN POR NEUROLOGÍA

Durante esta evaluación, llevada a cabo por el servicio de Neurología, se realizarán los siguientes procedimientos:

- Se le explicará la naturaleza del estudio y se obtendrá el consentimiento informado. Se recopilará información sobre usted, como su edad, sexo, estado civil y antecedentes médicos.
- Se le realizará una exploración neurológica.
- Se cumplimentarán diversos cuestionarios y escalas de evaluación de su situación motora, cognitiva, rasgos de impulsividad e impacto sobre la calidad de vida, entre las que se incluyen las escalas UPDRS, escala de Hoehn&Yahr, test de MoCA, MiniMental State Examination, Frontal Assesment Batery, Digit Spam, test de fluidez verbal fonética y semántica, test de Stroop, Barratt Impulsivity Scale, Questionnaire for impulse compulsive disorders in Parkinson Disease-Rating Scale (QUIP-RS), Lille apathy rating scale (LARS), escala hospitalaria de ansiedad y depresión (HADS), escala de Young para la Evaluación de la Manía (YMRS), PDQ-39, Actividades de la vida diaria de Schwab and England y Cuestionario SF-12.

EVALUACIÓN POR PSIQUIATRÍA

Durante esta evaluación, llevada a cabo por el servicio de Psiquiatría, se le realizarán una entrevista psiquiátrica.

Este estudio clínico es observacional. Esto implica que durante el mismo no se le administrará ningún tipo de tratamiento en investigación ni se le realizarán modificaciones en su tratamiento habitual.

5. Confidencialidad, recogida y uso de los datos del estudio

Se guardará estricta confidencialidad conforme con la normativa vigente (Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal 15/1999, de 13 de Diciembre). Se le garantizan los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición. Para ejercer los mismos, dirijase por escrito al investigador. El paciente tiene derecho a retirar el consentimiento sobre el tratamiento de datos en el momento en que lo desee. Además, según el Reglamento Europeo de Protección de Datos, tiene usted derecho de limitación, portabilidad, retirada de consentimiento respecto de los datos y de reclamación ante la Agencia Española de Protección de Datos (AEPD). Tanto a los datos como a los resultados sólo tendrán acceso los investigadores y serán guardados y archivados de forma confidencial tras la finalización del mismo. Su participación en este estudio es voluntaria por lo que puede negarse a participar o revocar su consentimiento en cualquier momento sin que precise dar ninguna razón para ello. En ningún caso esto afectará a su atención médica posterior.

6. ¿Qué sucederá con los resultados obtenidos de este estudio?

Los resultados obtenidos se podrán presentar en reuniones o publicaciones científicas. Sin embargo, no se le identificará personalmente en ninguna reunión o publicación. Si desea que los resultados se pongan a su disposición, el personal médico implicado en el estudio se encargará de facilitarle dicha información.

ANEXO 2. HOJA DE INVITACIÓN A PARTICIPAR EN EL ESTUDIO

SE LE INVITA A PARTICIPAR EN EL ESTUDIO:

Factores predictores del desarrollo de trastornos del control de impulsos en enfermedad de Parkinson

que tiene como objetivo identificar las diferencias que existen en el perfil neuropsicológico, rasgos de personalidad y aspectos conductuales que existen entre:

Personas con **Trastorno por Juego** sin enfermedad de Parkinson conocida

y

Personas con **enfermedad de Parkinson** que desarrollan trastornos del control de impulsos

Durante el estudio se realizarán **2 visitas** en el Hospital Universitario Gregorio Marañón:

Visita 1- NEUROLOGÍA

- Exploración neurológica
- Repaso de historial médico, antecedentes personales y familiares
- Valoración neuropsicológica para evaluar aspectos como la memoria, la atención, el cálculo, las capacidades visuoespaciales y las funciones ejecutivas.
- Repercusión en la calidad de vida

Duración aproximada: 1 - 1.5 h

Visita 2 – PSIQUIATRÍA

- Exploración psicopatológica
- Detección de síntomas como ansiedad, apatía o depresión.

Duración aproximada: 30 m- 1 h

La participación en el estudio es **VOLUNTARIA** y los datos personales de los participantes serán tratados de forma **CONFIDENCIAL**.

Tras la finalización del estudio, obtendrá un informe de los resultados obtenidos a través del equipo de **Psicología** de su centro.

¡ GRACIAS POR SU INTERÉS !

ANEXO 3. DOCUMENTO DE APROBACIÓN POR EL COMITÉ DE ÉTICA



DICTAMEN DEL COMITÉ de ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN con MEDICAMENTOS

D^a. Camino Sarobe González, Secretaria Técnica del COMITÉ de ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN con MEDICAMENTOS HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO GREGORIO MARAÑÓN

CERTIFICA

Que se ha evaluado la propuesta del promotor referida al estudio observacional No-EPA:

Código IMPULSE

TÍTULO: "Factores predictores para el desarrollo de trastornos del control de impulsos en la enfermedad de PARKINSON"
Protocolo versión 2.0. Fecha 4 de diciembre de 2018. **Hoja de Información al paciente y Consentimiento Informado** versión 1.0. Fecha 10 de octubre de 2018.

Promotor: Investigador

- El estudio se plantea siguiendo los requisitos legalmente establecidos, y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad del investigador y sus colaboradores, y las instalaciones y medios disponibles, tal y como ha sido informado, son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Este CEIm actuando como comité evaluador, emite dictamen favorable y acepta que dicho estudio sea realizado en los centros siguientes por los investigadores principales que se relacionan a continuación:

Dr. Francisco Javier Grandas Pérez / Hospital General Universitario Gregorio Marañón

Y HACE CONSTAR QUE:

1º En la reunión celebrada el día **03 de diciembre de 2018, acta 22/2018** se decidió emitir el informe correspondiente al estudio de referencia.

2º En dicha reunión se cumplieron los requisitos establecidos en la legislación vigente -Real Decreto 1090/2015 y Decreto 39/94 de la Comunidad de Madrid- para que la decisión del citado CEIm sea válida.

3º El CEIm, tanto en su composición, como en los PNT cumple con las normas de BPC (CPMP/ ICH/ 135/95)

4º La composición actual del CEIm es la siguiente:

- D. FELIPE ATIENZA FERNÁNDEZ (Cardiología - Presidente)
- D. ANDRÉS JESÚS MUÑOZ MARTÍN (Oncología Médica - Vicepresidente)
- D^a. CAMINO SAROBE GONZÁLEZ (Farmacia Hospitalaria – Secretaria Técnica)
- D. JUAN ANTONIO ANDUEZA LILLO (Medicina Interna)
- D^a. MARÍA LUISA BAEZA OCHOA DE OCÁRIZ (Alergología)
- D^a. PILAR AITANA CALVO FERRÁNDIZ (Farmacología Clínica)
- D^a MARÍA DEL CARMEN DE LA CRUZ ARGUEDAS (Unidad de Apoyo a la Investigación)
- D. RAFAEL CARRIÓN GALINDO (Oncología Médica)
- D. VICENTE DE LAS PEÑAS GIL (Psicología Clínica)
- D. JAVIER DE MIGUEL DÍEZ (Neumología)
- D. FERNANDO DÍAZ OTERO (Neurología)
- D^a. PATRICIA FONT LÓPEZ (Hematología y Hemoterapia)
- D^a. ISABEL GÓMEZ VALBUENA (Farmacia de Atención Primaria)
- D^a. MARÍA DEL CARMEN HERAS ESCOBAR (Enfermería)
- D^a IUSTINA JANTA (Reumatología)
- D. LUIS ANDRÉS LÓPEZ FERNÁNDEZ (Biología)
- D^a. ANA ESTHER LÓPEZ PÉREZ (Anestesiología y Reanimación)
- D. ANTONIO MUIÑO MIGUEZ (Medicina Interna)
- D^a. ANA MUR MUR (Farmacia Hospitalaria)
- D^a. MARÍA LUISA NAVARRO GÓMEZ (Pediatria)
- D. DIEGO RINCÓN RODRÍGUEZ (Aparato Digestivo)
- D. CARLOS ROJAS-MARCOS ASENSI (Licenciado en Derecho)

Lo que firmo en Madrid a 08 de enero de 2019



Fdo.: Dra. Camino Sarobe González

346/18

C/ Dr. Esquerdo 46, Pabellón de Gobierno, Primera Planta, 28007 Madrid
ceim.hguqm@salud.madrid.org Tlf. 91 586 7007. Tlf de apoyo 91 426 9378

ANEXO 4. DIFUSIÓN DE LOS RESULTADOS

COMUNICACIONES A CONGRESOS INTERNACIONALES

Marta Vales Montero, Francisco Ferre Navarrete, Javier Conejo Galindo, Pablo Andrés Camazón, José Suárez Campayo, Rubén Reyes Marrero, José Ramón López-Trabada Gómez, M Bayta Díaz Rodríguez, Pedro José Melgarejo Otálora, Francisco Grandas. **Apathy and impulse control disorders are not exclusionary behavioral conditions: Challenging a classical model in Parkinson's disease.** *Presentado como póster en el 6th World Parkinson Congress. Barcelona, julio 2023.*

Marta Vales Montero, Francisco Ferre Navarrete, Javier Conejo Galindo, Pablo Andrés Camazón, José Suárez Campayo, Rubén Reyes Marrero, José Ramón López-Trabada Gómez, M Bayta Díaz Rodríguez, Pedro José Melgarejo Otálora, Francisco Grandas. **The role of depression in the development of Impulse Control Disorders in Parkinson's Disease.** *Presentado como poster en el International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders. Copenhagen, septiembre 2023. Publicado en Movement Disorders Vol. 38: Suppl 1, pp. S140–S240. <https://doi.org/10.1002/mds.29539>*

Marta Vales Montero, Ana Contreras Chicote, Beatriz De la Casa Fages, Javier Ricardo Pérez Sánchez, Elisa Luque Buzo, Miguel González Sánchez, Francisco Grandas. **REM sleep behavior disorder in Parkinson's Disease: a risk factor for Impulse Control Disorders.** *Presentado como póster en el International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders. Copenhagen, septiembre 2023. Publicado en Movement Disorders Vol. 38: Suppl 1, pp. S303–S454. <https://doi.org/10.1002/mds.29542>*

COMUNICACIONES A CONGRESOS NACIONALES

Marta Vales Montero, Ana Contreras Chicote, Beatriz De la Casa Fages, Javier Ricardo Pérez Sánchez, Elisa Luque Buzo, Miguel González Sánchez, Francisco Grandas. **Trastorno de conducta del sueño REM en la enfermedad de Parkinson como factor de riesgo para el desarrollo de trastorno del control de impulsos.** *Presentado como comunicación oral en la LXXV Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología. Valencia, octubre de 2023*.*

Marta Vales Montero, Francisco Ferre Navarrete, Javier Conejo Galindo, Pablo Andrés Camazón, José Suárez Campayo, Rubén Reyes Marrero, José Ramón López-Trabada Gómez, M Bayta Díaz Rodríguez, Pedro José Melgarejo Otálora, Francisco Grandas. **Apatía y trastorno del control de impulsos en enfermedad de Parkinson: ¿extremos opuestos en el espectro de la motivación?** *Presentado como comunicación oral en la LXXV Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología. Valencia, octubre de 2023.*

Seleccionado y presentado como **comunicación oral estelar en la LXXV Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología. Valencia, 3 de noviembre de 2023.*