

F. Martín Fernández
T. Martín González

Juego patológico e hipersexualidad debidos a tratamiento dopaminérgico en la enfermedad de Parkinson

Hospital Universitario de Getafe
Madrid

Introducción. La prevalencia de trastornos psiquiátricos en pacientes con enfermedad de Parkinson varía de un 12 a un 90%. La depresión es el trastorno más frecuente en la evolución natural de la enfermedad de Parkinson; mientras que las alteraciones psicóticas e hipomaniacas se relacionan con el tratamiento con L-dopa y agonistas dopaminérgicos. Otras patologías psiquiátricas reconocidas, aunque menos frecuentes, son la hipersexualidad y el desarrollo de determinadas conductas adictivas: juego patológico y sobredosificación de fármacos antiparkinsonianos.

Caso clínico. Se presenta el caso de un paciente varón diagnosticado de enfermedad de Parkinson a una edad temprana, tratado con L-dopa y distintos agonistas dopaminérgicos en combinación, que a lo largo de su evolución ha presentado hipersexualidad y conductas de juego patológico no relacionadas con alteraciones psicóticas ni del estado de ánimo.

Conclusiones. Fueron necesarios varios ingresos hospitalarios para reconocer una pauta de consumo abusivo de L-dopa como factor precipitante de las alteraciones conductuales. La presencia de conductas patológicas de juego y/o hipersexualidad, sin sintomatología psicótica ni afectiva concomitante, en un varón con enfermedad de Parkinson de inicio temprano, que realiza tratamiento con L-dopa y agonistas dopaminérgicos y presenta fluctuaciones motoras y discinesias debería alertar sobre la posibilidad de sobredosificación de estos fármacos.

Reconocer precozmente la presencia de estas alteraciones, englobadas en lo que se describe como «síndrome de desregulación dopaminérgica», permitiría una intervención temprana sobre la causa que lo provoca y evitaría las complicaciones tanto médicas como sociales que ocasiona.

Palabras clave:
Enfermedad de Parkinson. Antiparkinsonianos. Disfunción sexual. Juego patológico.

Actas Esp Psiquiatr 2009;37(2):118-122

Correspondencia:
Francisco Martín Fernández
El Majuelo, 12, 7ª, puerta 1
28005 Madrid
Correo electrónico: fcojavmartin@terra.es

Pathological gambling and hypersexuality due to dopaminergic treatment in Parkinson's disease

Introduction. Prevalence of psychiatric disorders in patients suffering from Parkinson's disease varies from 12 to 90%. The most common disorder in the natural evolution of Parkinson's disease is depression. However, episodes of psychosis and hypomania are related to treatment with L-dopa and dopaminergic agents. Other recognized, although less frequent, psychiatric disorders are hypersexuality and development of certain addictive behaviors, which is compulsive gambling and overdosing of anti-Parkinson agents.

Clinical case. A case is presented of a male patient diagnosed with Parkinson's Disease at an early age who was treated with L-dopa and a combination of dopaminergic agents. During the course of his evolution he manifested symptoms of hypersexuality and pathological gambling which were unrelated to psychotic or mood changes.

Conclusions. A number of hospital admissions were needed into order to detect a pattern of abusive consumption of L-dopa as the main factor behind his behavior changes. The possibility of overdosage of L-dopa and dopaminergic drugs should be considered when there is pathological gambling conduct and/or hypersexuality, without psychotic or accompanying affective symptoms, in a male who develops Parkinson's disease at an early age and who undergoes treatment with these drugs and manifests motor fluctuations and dyskinesias.

Early detection of the presence of these alterations, included within those described as «dopaminergic dysregulation syndrome», would allow for an early intervention on the cause behind them and would hence avoid the possible medical and social complications.

Key words:
Parkinson's disease. Antiparkinson agents. Sexual dysfunctions. Patological gambling.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Parkinson (EP) se caracteriza por una pérdida de neuronas pigmentadas del sistema nigroestriado, dando lugar a una depleción del neurotransmisor dopamina.

El principal tratamiento es la corrección del defecto de dopamina mediante administración de levodopa (L-dopa) y/o agonistas dopaminérgicos. El tratamiento con estos fármacos se asocia a efectos secundarios tales como trastornos digestivos, perturbaciones de la presión arterial, trastornos psíquicos de tipo depresivo, estado confusional, excitación o psicosis y aparición de movimientos involuntarios en forma de acatisia o discinesias; estas últimas ocurren generalmente por el uso de dosis altas y después de un período de tiempo prolongado.

Los agonistas dopaminérgicos se combinan con L-dopa permitiendo disminuir su dosis y mejorando la discinesia y fluctuaciones motoras relacionadas con su administración crónica.

Un efecto adverso atribuible a los fármacos que potencian la función dopaminérgica es la hipersexualidad; observado inicialmente con el uso de apomorfina¹ o L-dopa² y posteriormente con los agonistas dopaminérgicos^{3,4}. Este efecto puede resultar beneficioso al mejorar la calidad de vida del paciente parkinsoniano con alteraciones en la erección o con bajo impulso sexual; pero en otras perjudicial debido a la intensidad y forma en que se manifiesta, en ocasiones como cuadros de desinhibición que interfieren con el desempeño de las actividades cotidianas, causando deterioro en las relaciones sociales y a veces con repercusiones legales⁵.

Más recientemente se ha relacionado el tratamiento con fármacos dopaminérgicos a conductas de juego patológico. Este tipo de conducta podría estar relacionada en algunos casos con el consumo compulsivo de estos agonistas^{6,7} y explicarse por una insuficiencia del sistema de recompensa dopaminérgico⁸.

Tanto la hipersexualidad como las conductas de juego patológico son poco frecuentes, pero cuando ocurren pueden acarrear graves consecuencias para el paciente y su entorno familiar. Puede resultar difícil su diagnóstico correcto, atribuyéndose su causa a un trastorno psiquiátrico primario (psicosis o episodio maniaco) e iniciando un tratamiento sintomático que finalmente acabe resultando ineficaz al persistir el consumo inadecuado de antiparkinsonianos con actividad dopaminérgica.

CASO CLÍNICO

Paciente varón de 48 años de edad en el momento de la primera valoración psiquiátrica; diagnosticado de EP desde hace 11 años; en tratamiento con L-dopa y distintos agonis-

tas dopaminérgicos, que ha desarrollado conductas ludopáticas e hipersexualidad.

Al comienzo de su enfermedad recibió tratamiento con pergolida (hasta 3 mg/día) y selegilina (hasta 10 mg/día). En los años posteriores fueron necesarias múltiples modificaciones farmacológicas debido al rápido empeoramiento clínico. Después de 6 años de evolución aparecen fluctuaciones motoras con fenómenos de fin de dosis y acinesia matutina, por lo que se añade L-dopa (300 mg/día). Ante la persistencia de las alteraciones en la motilidad y el deterioro funcional se aumenta la dosis de L-dopa (400 mg/día) y se agrega amantadina (300 mg/día). Varios meses después aparecen síntomas psiquiátricos como ansiedad, ánimo deprimido, conductas patológicas de juego en «máquinas tragaperras» y ocasionalmente episodios psicóticos de breve duración consistentes en suspicacia e ideación delirioide de perjuicio; persisten las alteraciones del movimiento ya descritas.

Todas estas circunstancias, afectación motora propia de la EP, episodios de juego patológico y cuadros psicóticos, acabaron por generar una situación de inestabilidad y vulnerabilidad social, familiar y económica: separación conyugal, endeudamiento e indigencia.

En el primer ingreso psiquiátrico el paciente recibía tratamiento antiparkinsoniano con: carbidopa/L-dopa (250/1.000 mg/día), entacapona (1.000 mg/día), ropinirol (20 mg/día), selegilina (10 mg/día) y amantadina (200 mg/día). El motivo de ingreso fue temor a ser atacado, temor que relacionaba con un episodio de exhibición sexual ocurrido un mes antes, después de la sustitución de pergolida por ropinirol. Al comienzo del ingreso mostró una actitud suspicaz y verbalizó contenidos deliriosos de perjuicio en referencia a una agresión y robos sufridos con antelación. Reconoció conductas ludopáticas y consumo abusivo de L-dopa, llegando a duplicar la dosis prescrita, que hasta entonces había ocultado. Todas las alteraciones descritas mejoraron rápidamente con el ajuste de los fármacos antiparkinsonianos; aunque fue necesario añadir quetiapina (300 mg/día) como tratamiento sintomático. La prescripción al alta recomendada desde el servicio de neurología fue: carbidopa/L-dopa (250/1.000 mg/día), entacapona (1.000 mg/día), ropinirol (20 mg/día), se retiró selegilina y amantadina.

Pocos días después del alta de su primer ingreso abandonó el tratamiento antipsicótico y reinició abuso de L-dopa. Un mes después el paciente reingresa, por presentar desorganización conductual y heteroagresividad. Durante este ingreso se pone de manifiesto una clara desinhibición sexual: provocaciones verbales hacia otras pacientes ingresadas, conductas exhibicionistas y masturbación compulsiva. Estas alteraciones no se acompañan de ánimo expansivo y ceden al reajustar el tratamiento antiparkinsoniano. Las pruebas complementarias realizadas (tomografía computarizada craneal y electroencefalograma) resultaron sin hallazgos patológicos significativos.

Un último contacto en la urgencia del hospital ocurre 5 meses después del alta de su segundo ingreso debido a un episodio de exhibicionismo; acude custodiado por la policía y en calidad de detenido; se solicita valoración psiquiátrica y neurológica. En la exploración psicopatológica no se apreciaron síntomas psicóticos ni de naturaleza maniforme. El paciente reconoció estar duplicando la dosis de L-dopa diaria en función de las alteraciones en la motilidad y de su estado motivacional.

DISCUSIÓN

Actualmente la base del tratamiento de la EP es el tratamiento farmacológico con L-dopa y agonistas dopaminérgicos (tabla 1).

Los beneficios de la terapia sustitutiva en el ámbito psiquiátrico incluyen una sensación de bienestar, recuperación del interés por el entorno y mejora de los sentimientos depresivos, de la apatía y de la función cognitiva, particularmente en la percepción auditiva y en la comprensión verbal. También se reconoce desde hace tiempo la recuperación del interés por la sexualidad acompañando a una mejora de las capacidades motoras⁹.

Los efectos adversos psiquiátricos aparecen con una incidencia que oscila, según los autores, entre el 10 y el 50% de los pacientes tratados⁹. Los síntomas psicóticos son los más frecuentes¹⁰ y pueden llegar a ser más incapacitantes que las propias alteraciones motoras. Los trastornos psicóticos inducidos por el tratamiento antiparkinsoniano se pueden clasificar de acuerdo con la presencia o no de alteraciones en el nivel de conciencia: delirium con importante componente onírico o ideas delirantes y alucinaciones visuales u olfatorias, respectivamente. También se observa inquietud y agitación, hipomanía, hipersexualidad, impulsividad, depresión, ansiedad e insomnio. Estas complicaciones pueden aparecer en cualquier momento del tratamiento, pero son más frecuentes en etapas avanzadas.

En relación con las alteraciones sexuales en el contexto de la EP, Klos et al³, señalan a la combinación de L-dopa con agonistas dopaminérgicos como la principal causa. Todos los artículos revisados reflejan la mayor incidencia de hipersexualidad y otras alteraciones en la esfera sexual en hombres^{3,11}.

Respecto a las conductas de juego patológico, diversos estudios observacionales apuntan como principales agentes causales al tratamiento con pramipexol y con ropinirol¹². Se-

Tabla 1

Fármacos usados en la enfermedad de Parkinson

Precursor de dopamina:

Levodopa/carbidopa (levodopa: atraviesa barrera hematoencefálica, a nivel central se metaboliza en dopamina; en combinación con carbidopa: inhibidor de la dopa decarboxilasa periférica)

Agonistas dopaminérgicos: (actúan sobre los receptores dopaminérgicos postsinápticos D2)

Derivados no ergóticos:

Pramipexol
Ropinirol

Derivados ergóticos:

Pergolida (también propiedades agonistas D1 y D3)
Cabergolina
Bromocriptina
Lisurida (también tiene actividad serotoninérgica)

Derivado de la morfina:

Apomorfina (agonista D1 y D2)

Inhibidores de la MAO-B: (inhibición selectiva de la monoaminoxidasa B)

Selegilina

Inhibidores de la COMT: (inhibidores de la O-metilación de la dopamina)

Entacapona
Tolcapona

Antivirales: (para el virus Influenza A, con actividad dopaminérgica)

Amantadina

Antimuscarínicos: (anticolinérgicos)

Biperideno
Trihexifenidilo

gún otras publicaciones el riesgo de aparición del mencionado trastorno psiquiátrico sería similar con diferentes antiparkinsonianos: L-dopa, pramipexol, pergolida o ropinirol^{8,13}. En el estudio de Molina et al.⁸ se señala que las conductas de juego patológico aparecen casi exclusivamente en periodos *on* y podrían relacionarse con un aumento del tono dopaminérgico secundario al tratamiento farmacológico de la EP.

Existe gran variabilidad individual en la predisposición a padecer estas complicaciones¹²: carga genética, rasgos caracteriales, estado mental premórbido o antecedentes de trastorno psiquiátrico pueden resultar factores de riesgo.

El caso expuesto podría pertenecer a un grupo de pacientes con EP cuyas alteraciones cognitivas y conductuales pueden ser atribuidas directamente al aumento de la dosis de medicación más allá de lo necesario para tratar sus alteraciones motoras. Todas estas alteraciones se englobarían en el síndrome de disregulación dopaminérgica (SDD)⁶. Los pacientes que cumplen este patrón de consumo abusivo de L-dopa y/o agonistas dopaminérgicos tienen en común ser más frecuentemente varones con inicio relativamente temprano de la EP. En muchas ocasiones ponen en práctica complejas estrategias para acumular medicación y no aceptan los intentos de reajuste del tratamiento. La presencia de discinesias inducidas por el abuso de estos fármacos no frena su consumo. Con el aumento progresivo de las dosis pueden precipitarse episodios hipomaniacos, agitación psicomotriz, irritabilidad, intolerancia a la frustración o euforia; pueden aparecer alteraciones del pensamiento e ideación delirioide de perjuicio. Estos síntomas tienden a remitir con la disminución o interrupción del tratamiento⁷. Aspectos clínicos más específicos del SDD, caracterizados por la impulsividad y la tendencia a la compulsión, se catalogarían como: *a) craving* que puede aparecer aun en ausencia de retirada y provoca adelantar la siguiente toma, como si se tratara de una dependencia; *b) alteraciones del apetito* con episodios de atracones; *c) hipersexualidad*, manifestada como conductas francamente desadaptadas: exhibicionismo, uso excesivo de pornografía o de prostitutas (habiéndose descrito casos extremos de zoofilia¹⁴ o travestismo¹⁵); *d) juego patológico*; *e) compras compulsivas*, y *f) conductas compulsivas ordenancistas*, de montar-desmontar, de clasificar objetos, todo ello sin una finalidad determinada (*punding*).

Giovannoni et al.⁷ establecieron criterios diagnósticos para reconocer este síndrome al que denominaron *hedonistic homeostatic dysregulation* caracterizado por:

1. Consumo patológico: sobredosificación para aliviar las alteraciones motoras; la intoxicación se puede acompañar de graves discinesias y de alteraciones en el estado mental.
2. Deterioro en el funcionamiento social más allá del atribuible a los síntomas incapacitantes de la EP: divorcio, rechazo social, problemas económicos por gastos excesivos,

problemas legales por conductas sexuales inapropiadas o por agresividad.

3. Tolerancia: reconocible por la impredeciblemente corta duración de los efectos terapéuticos de una toma, que además se acompaña de discinesias, y por la necesidad de aumentar la cantidad para experimentar placer; en ocasiones el paciente sólo es capaz de percibirse activado cuando desarrolla graves discinesias, una vez desaparecidas se siente en estado *off* a pesar de persistir fluidez psicomotora.
4. Retirada (*withdrawal*): bajo estado de ánimo caracterizado por ansiedad, disforia, irritabilidad o depresión. Esto lleva a los pacientes a buscar medicación y a acumularla ante la angustia de quedarse desabastecidos.

La forma de actuar ante estas complicaciones comenzaría en el momento de iniciarse el tratamiento antiparkinsoniano informando de la posibilidad de su aparición, especialmente en aquellos pacientes con factores de riesgo para presentarlas. Una vez iniciado el tratamiento, realizar una anamnesis precisa que permita descartar o reconocer lo más precozmente su existencia¹³. Y por último, cuando ya están presentes, disminuir dosis de antiparkinsonianos e iniciar tratamiento sintomático con antipsicóticos: olanzapina^{3,7}, quetiapina^{3,6,7,11}, risperidona⁷ o clozapina^{6,7}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Courty E, Durif F, Zenut M, Courty P, Lavarenne J. The psychiatric and sexual disorders induced by apomorphine in Parkinson's Disease. *Clin Neuropharmacol* 1997;20(2):140-7.
2. Brown E, Brown G M, Kofman O, Quarrington B. Sexual function and affect in parkinsonian men treated with L-dopa. *Am J Psychiatry* 1978;135(12):1552-5.
3. Klos KJ, Bower JH, Josephs KA, Matsumoto JY, Ahlskog JE. Pathological hypersexuality predominantly linked to adjuvant dopamine agonist therapy in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Parkinsonism Relat Disord* 2005;11(6):381-6.
4. Uitti RJ, Tanner CM, Rajput AH, Goetz CG, Klawans HL, Thiessen B. Hypersexuality with antiparkinsonian therapy. *Clin Neuropharmacol* 1989;12(5):375-83.
5. Berger Ch, Mehrhoff FW, Beier KM, Meinck HM. Sexual delinquency and Parkinson's disease. *Nervenarzt* 2003;74(4):370-5.
6. Evans AH, Lees AJ. Dopamine dysregulation syndrome in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol* 2004;17(4):393-8.
7. 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.
8. Molina JA, Sáinz-Artiga MJ, Fraile A, Jiménez-Jiménez FJ, Villanueva C, Ortí-Pareja M, et al. Pathologic gambling in Parkinson's disease: a behavioral manifestation of pharmacologic treatment? *Mov Disord* 2000;15(5):869-72.
9. Lishman WA. *Movement Disorders*. En: *Organic Psychiatry*. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1987. p. 559-61.

10. Factor SA, Molho ES, Podskalny GD, Brown D. Parkinson's disease: drug-induced psychiatric states. *Adv Neurol* 1995;65:115-38.
11. 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.
12. Evans AH, Lawrence AD, Potts J, Apple S, Lees AJ. Factors influencing susceptibility to compulsive dopaminergic drug use in Parkinson disease. *Neurology* 2005;65:1570-74.
13. Weintraub D, Siderowf AD, Potenza MN, Goveas J, Morales KH, Duda JE, et al. Association of dopamine agonist use with impulse control disorders in Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2006 63(7):969-73.
14. Jiménez-Jiménez FJ, Sayed Y, García-Soldevilla MA, Barcenilla B. Possible zoophilia associated with dopaminergic therapy in Parkinson disease. *Ann Pharmacother* 2002;36(7-8):1178-9.
15. Riley DE. Reversible transvestic fetishism in a man with Parkinson's disease treated with selegiline. *Clin Neuropharmacol* 2002;25(4):234-7.