



Enfermedades neurológicas y juego

Neurological diseases and gaming

David de Noreña¹, David Ezpeleta² y Germán Latorre³

¹Unidad de Daño Cerebral Adquirido, Hospital Beata María Ana;

²Servicio de Neurología, Hospital Universitario Quirónsalud Madrid, Pozuelo de Alarcón;

³Servicio de Neurología, Hospital Universitario de Fuenlabrada, Fuenlabrada. Madrid, España

Resumen

Dado que las conductas relacionadas con el juego patológico tienen su asiento en alteraciones del funcionamiento de los sistemas de recompensa cerebral, es razonable pensar que diferentes enfermedades neurológicas puedan cursar con síntomas relacionados con problemas del control de impulsos. En un modelo lesional, cualquier proceso que curse con un daño cerebral adquirido en zonas relacionadas con el sistema límbico o la corteza orbitofrontal podría, al menos en teoría, producir síntomas *gambling-like*. Por otro lado, se ha encontrado una relación muy relevante entre diferentes enfermedades neurológicas y el juego. En la epilepsia, especialmente la del lóbulo temporal y la que cursa con auras autoscópicas que involucren a la ínsula, así como en la demencia frontotemporal, se han descrito conductas de juego patológico. El paradigma de enfermedad neurológica relacionada con el juego patológico es la enfermedad de Parkinson y su compleja relación con los agonistas dopaminérgicos.

Palabras clave: Juego patológico. Daño cerebral adquirido. Enfermedades neurológicas. Epilepsia. Enfermedad de Parkinson. Trastornos del movimiento. Demencias.

Abstract

Given that the behaviors related to pathological gambling are based on alterations in the functioning of brain reward systems, it is reasonable to think that different neurological diseases may present with symptoms related to impulse control problems. In a lesion model, any disorder that causes acquired brain damage in areas related to the limbic system or the orbitofrontal cortex could, at least in theory, produce gambling-like symptoms. On the other hand, a very relevant relationship has been found between different neurological disorders and gambling. In epilepsy, especially temporal lobe epilepsy and epilepsy with autoscopic auras involving the insula, as well as in frontotemporal dementia, pathological gambling behaviors have been described. The paradigm of neurological disorder related to abnormal gambling is Parkinson's disease and its complex relationship with dopaminergic agonists.

Keywords: Pathological gambling. Acquired brain damage. Neurological diseases. Epilepsy. Parkinson's disease. Movement disorders. Dementia.

Autor de correspondencia:
David de Noreña
E-mail: danomart78@gmail.com

Fecha de recepción: 01-04-2022
Fecha de aceptación: 15-04-2022
DOI: 10.24875/KRANION.M22000027

Disponible en internet: 18-06-2022
Kranion. 2022;17:49-58
www.kranion.es

1577-8843 / © 2022 Kranion. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

«Por ridícula que parezca mi gran confianza en los beneficios de la ruleta, más ridícula aún es la opinión corriente de que es absurdo y estúpido esperar nada del juego. ¿Y por qué el juego habrá de ser peor que cualquier otro medio de procurarse dinero, por ejemplo, el comercio? Una cosa es cierta: que de cada ciento gana uno. Pero eso ¿a mí qué me importa?»

El jugador
Fiódor Dostoyevski

INTRODUCCIÓN

El juego patológico (JP) ha sido catalogado clásicamente dentro de los trastornos del control de impulsos, aunque recientemente se está revisando su reclasificación en el contexto de las adicciones, en concreto en la sección de trastornos no relacionados con sustancias, tal y como se recoge en la última edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-5)¹. Dichos criterios diagnósticos han sido previamente revisados en otro artículo de esta misma revista². Esta reclasificación probablemente pueda atribuirse a la creciente evidencia de que los trastornos relacionados con el JP tienen similitudes con los trastornos por abuso de sustancias a muchos niveles (genético, neuroquímico, neurobiológico, características clínicas y respuesta a tratamientos). Van Holst et al. identificaron cuatro procesos cognitivos que inician y mantienen la conducta adictiva, especialmente en el trastorno de JP: a) recompensa y castigo; b) impulsividad; c) sesgo atencional y reactividad a señales, y d) funciones ejecutivas (FE), relacionadas con la capacidad de decisión³. Es indudable que el asiento de todas estas funciones neurobiológicas es el cerebro humano y, por tanto, que lesiones o procesos que afecten a zonas concretas del cerebro, así como sustancias o situaciones médicas determinadas, puedan producir cambios en la función cerebral que acaben dando lugar a un modelo clínico de trastorno de control de impulsos que se manifieste con conductas de JP.

DAÑO CEREBRAL ADQUIRIDO Y JUEGO PATOLÓGICO

Se han descrito casos aislados de conductas *gambling-like* en pacientes con lesiones cerebrales de distinta índole (ictus, esclerosis múltiple, encefalitis, traumatismos, etc.) donde los síntomas relacionados con conductas anormales hacia el juego se acompañaban de distintos grados de disfunción neurológica, síntomas focales u otras anomalías cognitivas y neuropsiquiátricas. En un contexto de neurología lesional y topográfica clásica, los pacientes con daño cerebral adquirido (DCA) constituyen el paradigma fisiopatológico para explicar la semiología clínica, por lo que se aborda ahora este apartado, aunque la literatura es relativamente limitada.

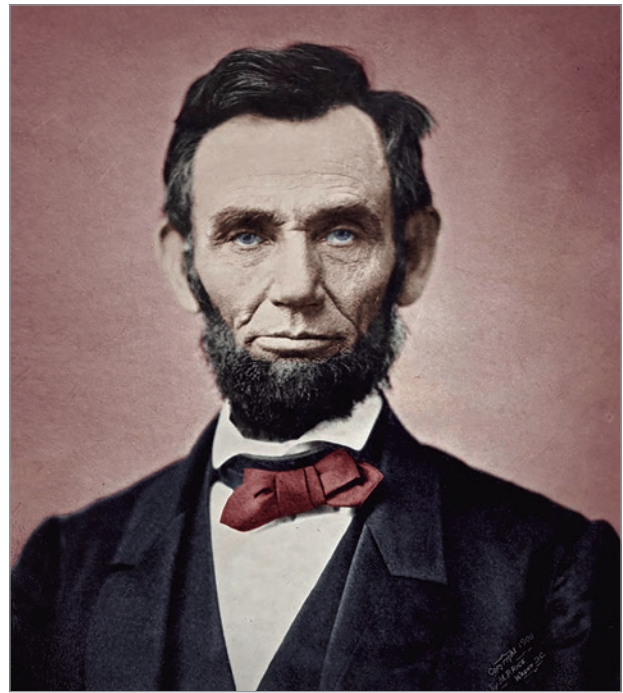


FIGURA 1. Retrato de Abraham Lincoln. Se puede apreciar la hipertropía de su ojo izquierdo y se intuye la cicatriz en la zona lateral izquierda de la cabeza (*fuentes: Creative Commons*).

ABRAHAM LINCOLN, TRAUMATISMOS CRANEALES Y JUEGOS DE CARTAS

El presidente estadounidense más famoso de todos los tiempos, Abraham Lincoln, sufrió un daño cerebral traumático en su infancia cuando una mula le coceó, golpeándole en la parte frontal izquierda de la cabeza. Si bien es imposible saber con certeza cuáles fueron los efectos de esta herida a largo plazo, algunos autores especulan con que este acontecimiento pudo contribuir a su conocido carácter melancólico y tendencia a la depresión, así como a la presencia de una hipertropía izquierda intermitente (Fig. 1). Su documentada diplopía, que se expresaba especialmente cuando miraba hacia abajo, le hacía inclinar y ladear su cabeza para compensar dichas dificultades⁴, lo que probablemente se debiera a una lesión del cuarto nervio craneal.

Un detalle curioso que señalan algunos de sus biógrafos es que Abraham Lincoln pudo haberse vuelto adicto al juego en su juventud cuando era árbitro en las peleas de gallos. En ese momento, los juegos de azar eran muy comunes en los barcos fluviales, donde trabajaba el joven Lincoln. Su primer encuentro con el póquer tuvo lugar allí y continuó durante toda su vida. Se cuenta que Lincoln tenía su propio ritual lúdico: cada apuesta comenzaba con una moneda de un centavo. Tras su muerte, algunas industrias del juego comenzaron a imprimir tarjetas con su imagen.

Desconocemos a ciencia cierta si Lincoln sería hoy en día diagnosticado de jugador patológico o incluso de

si ese hecho temprano, el traumatismo craneoencefálico (TCE), condicionó de algún modo su conocida afición a los juegos de cartas o su ampliamente descrita y carismática personalidad. De lo que hoy en día quedan pocas dudas es de la relación entre el juego problemático y el DCA, específicamente en el daño cerebral de origen traumático. Por ejemplo, Hodgins y Hollub hallaron en un estudio, en una muestra de 104 personas con problemas de JP en la comunidad, que prácticamente la mitad de ellos refería haber sufrido un TCE en algún momento de sus vidas⁵. Por otra parte, en una muestra de 738 veteranos de guerra estadounidenses se observó una correlación significativa entre haber sufrido un TCE y el JP⁶.

La relación entre una patología y otra dista mucho de ser comprendida plenamente y, por lo tanto, a día de hoy es aventurado establecer relaciones causales, ya que muchas variables intermedias pueden estar condicionando esta relación. En un artículo anterior² describimos la compleja red de factores sociodemográficos (p. ej., varón), ambientales (p. ej., acceso a juegos de azar), cognitivos (p. ej., sesgos cognitivos, dificultades ejecutivas), emocionales y de personalidad (p. ej., neuroticismo y desregulación emocional, sensibilidad a las propiedades reforzantes del juego, etc.) y, por supuesto, los mecanismos biológicos subyacentes (p. ej., circuitos mesolímbico-corticales) al JP.

Prueba de esta compleja red de interacciones, como recogen en un interesante artículo Turner et al.⁷, existe una documentada relación entre los TCE y el consumo de tabaco, alcohol y cannabis y, a su vez, una comorbilidad significativa entre problemas de juego y adicciones a sustancias, así como entre JP y problemas de salud mental. También la literatura pone en evidencia que los jugadores patológicos muestran una mayor agresividad, conductas de riesgo e impulsividad que la población general⁸, alteraciones que pueden observarse con cierta frecuencia en personas que han sufrido daño cerebral traumático. Por último, la investigación neurobiológica sugiere que la lesión de determinadas estructuras y vías puede producir conductas de riesgo y alterar la ejecución en tareas neuropsicológicas relacionadas con el juego⁹. Volviendo a Lincoln, podemos especular que en su afición al póker se entremezclaban factores como su exposición temprana a las apuestas y los juegos de azar, la distimia, que le hacía más sensible a las propiedades de refuerzo negativo del juego (esto es, jugar para «olvidar») y, quizás, las consecuencias que sobre su personalidad y su conducta pudo haber tenido ese TCE temprano.

SISTEMA DOPAMINÉRGICO MESOLÍMBICO E INCERTIDUMBRE, FUNCIONES EJECUTIVAS CALIENTES Y LAS APUESTAS COMO PRUEBA NEUROPSICOLÓGICA

Si bien los juegos de azar son un producto sociocultural, su universalidad hace inevitable poner el foco en

los factores neurobiológicos y evolutivos que pueden formar parte de sus cimientos. La incertidumbre y la necesidad de tomar decisiones y actuar en entornos inciertos es una parte consustancial de la naturaleza. Como señalan multitud de autores, buena parte de los animales se mueven en un delicado equilibrio entre *explotación* y *exploración*¹⁰; esto es, el uso del conocimiento actual para optimizar la probabilidad de supervivencia frente a la necesidad de obtener nuevo conocimiento que, previsiblemente, mejore las posibilidades de supervivencia futura. Esto se traduce en conductas de explotación de los recursos existentes conocidos (p. ej., fuentes de alimentos) y conductas de exploración del entorno en busca de nuevas fuentes de energía y potenciales peligros. Distintos autores, y aquí la analogía con el juego y las conductas adictivas, han vinculado el sistema dopaminérgico con dicho equilibrio¹⁰. Por una parte, como vimos en el anterior artículo, la descarga fásica de dopamina «marca» aquellos estímulos y conductas que, previsiblemente, pueden ayudarnos a alcanzar metas biológicamente relevantes. Por otra, la descarga tónica y la presencia de dopamina en el espacio extracelular parecen regular la responsividad general del sistema. Según Beeler et al.¹¹, una elevada dopamina tónica puede llevar a una mayor predisposición a conductas flexibles, de exploración y a invertir energía y vigor en estas, mientras que una reducida dopamina tónica conduce a una suerte de «ahorro» energético, que implica conductas de explotación y hábitos rígidos. Así pues, en los jugadores patológicos dicho sistema probablemente se encuentra alterado, bien por factores históricos y ambientales, bien por alteraciones neurobiológicas, como es el caso del DCA.

La estructura de los juegos de azar, en los que el sujeto debe tomar decisiones en situaciones de incertidumbre guiándose no solo por la reflexión, sino también por la valoración emocional de la situación, por «las tripas», es un excelente paradigma para valorar lo que algunos autores han llamado funciones ejecutivas (FE) «calientes»¹². Las FE «frías» se encuentran mediadas por las redes frontoestriatal dorsolateral y frontoparietal, e incluyen procesos como habilidades de resolución de problemas, la capacidad de mantener y organizar la información en la memoria operativa, planificar una respuesta y evaluar la eficacia de la solución. Así pues, las FE «frías» se asocian con la determinación racional de los riesgos y beneficios asociados a diferentes opciones, la habilidad para recuperarlos de la memoria y mantenerlos representados en la memoria operativa mientras se toma la decisión. Mientras, las FE «calientes» hacen referencia a procesos como la capacidad para ajustar la conducta social a la situación y a nuestros intereses en el largo plazo, regular las respuestas emocionales e inhibir reacciones impulsivas. Estas FE se encuentran mediadas por las cortezas orbitofrontal (OFC) y ventromedial (VMPFC), que se encuentran estrechamente relacionadas con estructuras límbicas como la amígdala, el hipotálamo, el hipocampo o las cortezas cingulada anterior y la insular,

¡Has ganado 150 \$!

...pero has perdido 250 \$

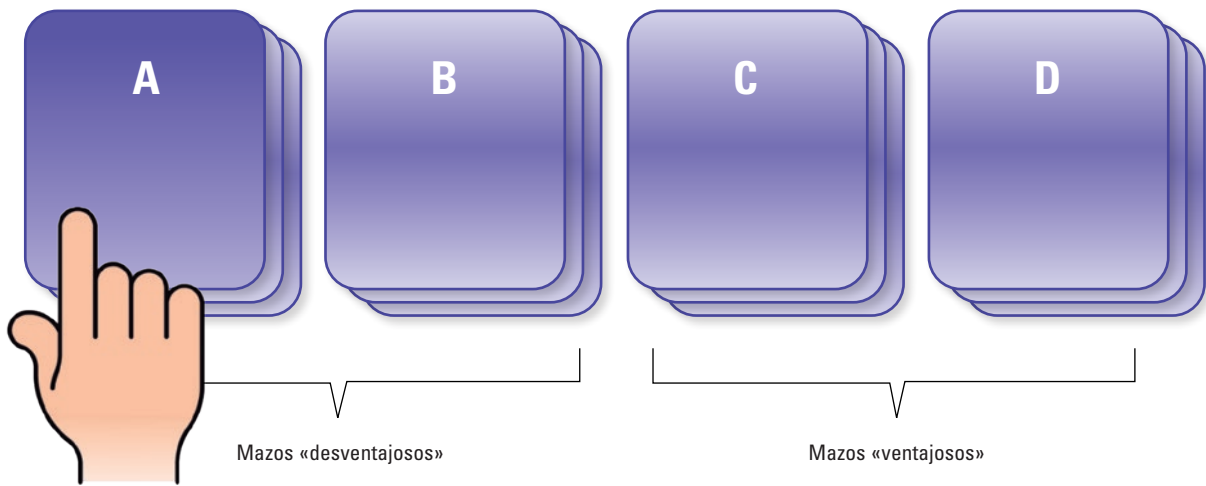


FIGURA 2. Representación esquemática de la *Iowa Gambling Task*. Cada carta escogida reporta una ganancia económica y, algunas de ellas, también una pérdida. Dos de los cuatro mazos son «ventajosos», ofreciendo ganancias pequeñas y pérdidas también pequeñas e implicando, por lo tanto, un balance final positivo. Los otros dos mazos, «desventajosos», ofrecen ganancias grandes, pero en el medio plazo, un balance negativo.

entre otras. Gracias a estas, el sujeto puede demorar la gratificación inmediata con el fin de ajustarse a metas a largo plazo, así como anticipar las consecuencias (interoceptivas y afectivas) posibles de una determinada decisión y utilizarlas para ajustar su conducta. Desde el punto de vista clínico, las alteraciones de las FE «calientes», así como otros síntomas comórbidos (p. ej., anosmia) caracterizan al síndrome orbitofrontal¹³, o, en otro tipo de clasificación nosológica, al trastorno orgánico de personalidad subtipo desinhibido¹⁴.

La *Iowa Gambling Task* (IGT) es una tarea neuropsicológica, fundamentalmente experimental, diseñada originalmente por Bechara¹⁵ para la valoración de este perfil de pacientes. Estos podían mostrar un rendimiento aceptable en pruebas ejecutivas clásicas y, sin embargo, presentar cambios drásticos en sus relaciones sociales, la gestión de las emociones y la toma de decisiones. La prueba consiste en cuatro mazos predeterminados de cartas que ocultan recompensas monetarias, y ocasionalmente pérdidas, que el sujeto debe ir revelando escogiendo para ello en cada jugada la carta superior de uno de los mazos. De los cuatro mazos, dos de ellos ofrecen recompensas económicas más grandes por término medio, pero también ocultan más pérdidas en el largo plazo. Los otros dos mazos, los beneficiosos, ofrecen cantidades más modestas, pero también menos pérdidas en el largo plazo y proporcionan, por tanto, un balance monetario positivo. A lo largo de numerosos ensayos, el sujeto va

aprendiendo, explícita o implícitamente, que algunos de los mazos son menos beneficiosos y tiende a evitarlos (Fig. 2). Sin embargo, los pacientes que mostraban lesiones en la OFC de cualquier etiología tendían a escoger la recompensa inmediata mayor, con independencia de que, en el largo plazo, acabaran perdiendo su dinero. Esto ocurría con independencia de que el paciente fuera consciente de que dicho curso de acción era perjudicial, lo que recuerda enormemente a la disociación pensamiento-acción que se observa en el jugador patológico o en el paciente adicto a sustancias. Así pues, los pacientes quedaban «adheridos» de forma miope al beneficio inmediato, con independencia de que este tuviera funestas consecuencias en el largo plazo.

Va más allá del propósito de este artículo presentar algunas de las hipótesis explicativas acerca de estas dificultades y de las funciones de la OFC, tales como la extendida hipótesis del *marcador somático* de Damasio¹⁶ o la hipótesis de la *reversibilidad del refuerzo*¹⁷. Tampoco las razonadas críticas a la validez de la prueba y/o a los mecanismos cognitivo-emocionales subyacentes a su realización. Únicamente cabe destacar que esta prueba ha sido aplicada a distintas poblaciones clínicas, como jugadores patológicos, pacientes con demencia frontotemporal (DFT), enfermedad de Parkinson (EP), o pacientes con trastornos de la conducta alimentaria, todas ellas con resultados más o menos similares a los pacientes con DCA¹⁸.

ENTONCES, ¿CUÁL ES LA RELACIÓN ENTRE DAÑO CEREBRAL Y JUEGO PATOLÓGICO?

Es fácil inferir de lo anterior que los pacientes con enfermedades neurológicas que afecten a circuitos y estructuras íntimamente relacionadas con aspectos motivacionales, el control de los impulsos y la conducta dirigida a objetivos presentan un mayor riesgo de sufrir adicciones y, más específicamente, JP. Pero ¿cuánto más vulnerables son las personas con DCA a los trastornos relacionados con el juego? Uno de los estudios con una muestra más amplia ha observado que las personas que han sufrido un TCE presentan 2,8 veces más probabilidades que el resto de la población de desarrollar problemas de juego de moderados a graves⁷. Uno de los aspectos más interesantes de este estudio es que pudo determinar que la asociación entre juego problemático y el TCE era independiente de otros factores comórbidos tales como el abuso de alcohol o el distrés emocional que, como se ha comentado anteriormente, se asocian frecuentemente tanto en los jugadores patológicos como en los pacientes con TCE.

A día de hoy, la relación entre DCA, específicamente daño cerebral traumático, y JP dista de poder ser considerada una relación causal directa. Teniendo en cuenta los estudios con tareas como la IGT, podríamos especular que la impulsividad y la dificultad para anticipar y reexperimentar las consecuencias emocionales que las decisiones miopes, guiadas por el beneficio inmediato, pueden tener en el largo plazo del paciente, podrían explicar, al menos parcialmente, la mayor prevalencia de JP en esta población. Podríamos también especular que, si bien la literatura es escasa en este sentido, otros pacientes con DCA por diferentes etiologías (p. ej., vascular, tumores frontales, etc.) presentarán también un mayor riesgo de desarrollar conductas adictivas en general y de JP en particular.

Ahora bien, no podemos perder de vista, como ya se expuso en anteriores artículos^{2,19}, que el juego (también el JP) es una conducta humana compleja, rica y multifactorial. Por ejemplificar este punto, consideremos que, en algunos pacientes con TCE, la impulsividad puede ser un rasgo de personalidad premórbido que, eventualmente, precipite tanto el traumatismo como el JP. Por otra parte, uno de los factores que pueden favorecer esta y otras adicciones es el distrés emocional y las alteraciones emocionales, sean primarias o secundarias (reactivas) al daño cerebral, extremadamente frecuentes en estos pacientes.

PRINCIPALES TRASTORNOS NEUROLÓGICOS ASOCIADOS AL JUEGO PATOLÓGICO

Se revisan a continuación algunos de los trastornos neurológicos más importantes, diferentes al DCA, relacionados con conductas anómalas en relación con el juego.

Epilepsia

Está documentada la asociación de epilepsia con trastornos psiquiátricos de diferente índole, especialmente trastornos afectivos (ansiedad, depresión, insomnio), así como sintomatología de corte psicótico que muchas veces puede ser ictal o postictal²⁰. Los trastornos obsesivos-compulsivos también se han estudiado, con resultados en ocasiones dispares²¹. Sí existen aportaciones relevantes sobre la relación entre trastornos relacionados con el JP y la epilepsia.

Dado que el JP es un problema complejo con interacciones neurológicas, psicológicas, económicas, sociales y demográficas, y que se asocia a comorbilidades como ansiedad, depresión, baja autoestima e impulsividad, no es de extrañar que los pacientes con epilepsia sean más vulnerables al confluir en ellos muchas de estas situaciones. Existen estudios neuropsicológicos que han utilizado situaciones de juego para analizar en personas con epilepsia los sustratos de la toma de decisiones y la tolerancia al riesgo, pero los datos en vida real sobre el verdadero impacto o incidencia del JP en este contexto no ha sido bien analizado²². Existen casos aislados en relación con pacientes que, además de la epilepsia, padecían retraso intelectual, autismo, psicosis, DFT o encefalitis autoinmune, por lo que se postula que el fenómeno pueda ser multifactorial en muchos pacientes²³. La relación entre epilepsia y conductas compulsivas se ha documentado relativamente bien, especialmente en crisis frontales y temporales²¹.

Dostoyevsky, la ínsula y la ruleta

Fódor Mikhailovich Dostoyevsky (1821-1881) es el paradigma de epilepsia y JP. Está bien documentado que el famoso escritor ruso padecía epilepsia (él mismo describió sus crisis de gran mal y auras extáticas) y ludopatía^{24,25}. Este tipo de auras epilépticas se presentan sobre todo en epilepsias del lóbulo temporal (ELT)²⁶. El propio escritor (Fig. 3) hace que uno de sus personajes, el príncipe Myshkin, las padeciera en una de sus más famosas novelas: *El idiota*. La auras epilépticas extáticas se caracterizan por un aumento del estado de alerta del paciente sobre sí mismo y sobre el entorno, un incremento de la confianza y un gozo extremo acompañado de una sensación numinosa²⁷. Tradicionalmente se han atribuido a un foco temporal, aunque hallazgos más recientes las han correlacionado con una disfunción de la corteza insular²⁸.

Esta estructura tiene una función especial en la autoconsciencia, así como en los sistemas de codificación de errores y predicción de riesgo del cerebro humano²⁹. La ínsula anterior, junto a otras estructuras, trabaja procesando diferentes eventos y sus más probables resultados. Si el resultado final no coincide con esta predicción, ocurre un proceso de codificación de error. El correcto funcionamiento de este proceso es esencial, dado que proyectará al resto de la corteza información para evitar

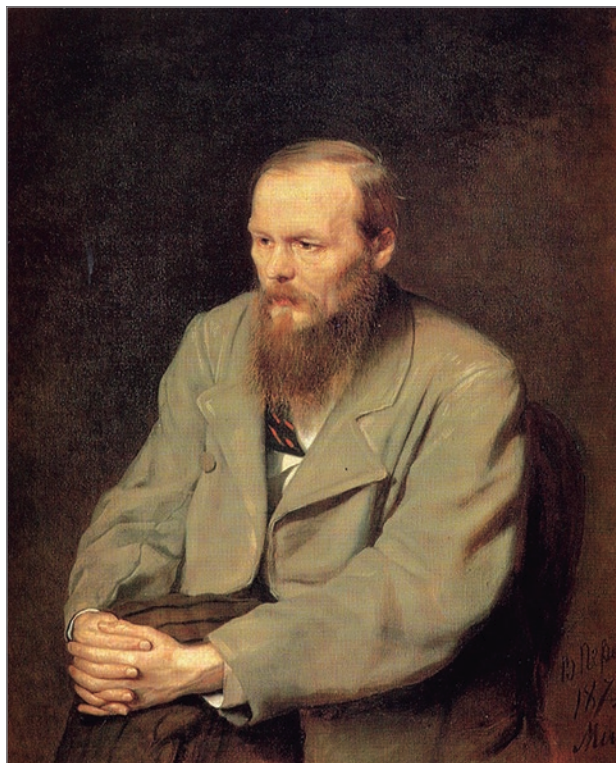


FIGURA 3. Retrato de Dostoyevsky. Vasili Perov (1834-1882). Óleo sobre lienzo. Galería Tretyakov, Moscú (fuente: Creative Commons).

la repetición de predicciones incorrectas³⁰. El funcionamiento de la ínsula anterior se ha demostrado esencial en tareas relacionadas con el juego en diferentes estudios. Esta doble función sobre la autopercepción y los sistemas de procesamiento del error puede explicar razonablemente bien la semiología de este tipo de auras epilépticas.

La adicción al juego de la ruleta también está documentada en la vida y obra de Dostoyevsky (de hecho, escribió la novela *El jugador* para pagar deudas de juego); también la relación de la ínsula con varios de los procesos que ocurren en el trastorno de JP: sesgo atencional, procesamiento de señales interoceptivas y/o emocionales y FE. Se ha postulado que la coexistencia de epilepsia con auras extáticas y ludopatía de Dostoyevsky podría ser reflejo de una disfunción insular³¹.

Epilepsia del lóbulo temporal

Varios estudios han apuntado que los pacientes con ELT obtienen puntuaciones más elevadas en escalas validadas para medición de la gravedad de los síntomas relacionados con la adicción al juego, como la *Gambling Symptom Assessment Scale* (G-SAS)²³, en comparación con pacientes afectados de epilepsia frontal o epilepsia generalizada idiopática. Se ha postulado que este hecho podría estar en relación con alteraciones de los circuitos mesolímbicos de la recompensa y, por tanto, entroncarse con otros trastornos que cursan con una disregulación

dopaminérgica. Se ha observado que pacientes con resección del lóbulo temporal realizan peor tareas relacionadas con decisiones de riesgo que controles sanos³². No se conocen los posibles efectos beneficiosos de tratar la epilepsia satisfactoriamente (con fármacos o con cirugía) sobre el trastorno por JP.

Epilepsias reflejas

Tromans describió el caso de una paciente con sospecha de ELT y graves problemas psiquiátricos cuyas crisis se desencadenaban por la excitación de ganar en el juego³³. Sin embargo, en la mayoría de los casos, la relación entre epilepsia refleja y juego se basa en la capacidad para producir crisis que tienen los estímulos lumínicos repetitivos que aparecen por ejemplo en muchos videojuegos. Hoy en día, la mayoría de los videojuegos advierten de este hecho antes de que el usuario comience la partida. Se han descrito series de pacientes cuyas crisis se reproducen al jugar al mah-jong, especialmente en su forma computadorizada. Este tipo concreto de epilepsia refleja está bien documentada en China y suele ocurrir en adultos, apareciendo normalmente con años de latencia desde el inicio del hábito del juego. Su descripción clínica y electrofisiológica es similar a otras epilepsias reflejas, como las inducidas por patrones geométricos, presentes en diferentes tipos de juegos³⁴. En general, la evitación de los estímulos desencadenantes suele ser el método terapéutico más eficaz, aunque la mayoría de los pacientes necesitan asociar algún tipo de fármaco anti-epiléptico.

Dentro de este grupo, y también relacionadas con la actividad lúdica, están las epilepsias inducidas por estímulos sonoros y las epilepsias musicogénicas (elementos centrales de los videojuegos actuales), así como las epilepsias inducidas por *praxis* que ocurren tras estímulos intelectuales complejos. Estas epilepsias pueden desencadenarse por la toma de decisiones, el pensamiento, el cálculo aritmético, la ordenación por tamaños o la realización de esquemas complejos en relación con los juegos³⁵. Todos estos elementos pueden aparecer en diversos juegos de mesa como las cartas, el ajedrez, las damas, el parchís o los eurojuegos (juegos de mesa temáticos), entre otros.

Este tipo de trastornos suele iniciar en la adolescencia y cursar con crisis mioclónicas, ausencias o crisis generalizadas tónico-clónicas, a veces con inicio parcial o mioclónico, y asociarse a otras crisis de aparente aparición espontánea. El electroencefalograma basal puede ser normal o mostrar patrones paroxísticos de punta-onda rápida generalizada que se exacerban con la actividad desencadenante³⁶. Rara vez son lesionales y en su fisiopatología está involucrado el lóbulo parietal no dominante y otras estructuras relacionadas con la toma de decisiones de tipo espacial, las praxias complejas y aspectos emocionales. En muchas ocasiones es difícil detectar el estímulo reflejo que las ocasiona y son etiquetadas como

epilepsias idiopáticas o mioclónicas juveniles. Algunos pacientes muestran conductas de autoinducción de las crisis.

Fármacos antiepilépticos

La relación entre los fármacos antiepilépticos (FAE) y el juego ha sido poco estudiada y en general es compleja. Por un lado, algunos FAE se pueden utilizar para el tratamiento psiquiátrico de los pacientes con trastornos del control de impulsos (carbamazepina, valproato, topiramato, lamotrigina), pero los niveles de evidencia son muy pobres y están habitualmente basados en casos aislados o series de casos³⁷. Por otro lado, se han descrito casos de pacientes con conductas relacionadas con el trastorno del control de impulsos y el JP aparentemente vinculadas al uso de algunos de estos fármacos, especialmente levetiracetam, cuyos efectos adversos de corte psiquiátrico son bien conocidos³⁸. En cualquier caso, se trata generalmente de observaciones aisladas y el mecanismo subyacente no es bien conocido.

Trastornos del movimiento

La relación entre diferentes trastornos del movimiento y síntomas y enfermedades psiquiátricas es bien conocida. La participación de los ganglios de la base, los circuitos mesolímbicos y sus conexiones frontales, circuitos de Papez y otras estructuras cercanas que subyacen en la fisiopatología de muchas de estas enfermedades explican en gran parte esta asociación.

Enfermedad de Parkinson y agonistas dopaminérgicos

Sin lugar a dudas, la EP es donde mejor documentada está la relación entre JP y enfermedad neurológica. La incidencia de JP en pacientes con EP está significativamente elevada (3,4-6,1%) con respecto a la población general (0,25-2%), muchas veces en asociación con otros trastornos del control de impulsos como la hipersexualidad o las compras compulsivas³⁹. Los factores de riesgo para el desarrollo de esta complicación son: pacientes jóvenes, varones, fumadores o con historia personal o familiar de abuso de alcohol y puntuaciones elevadas en escalas de impulsividad. Normalmente se trata de pacientes con un inicio más precoz de la enfermedad y que suelen presentar episodios de manía o hipomanía durante el periodo *on* del tratamiento sintomático⁴⁰.

La etiopatogenia exacta de esta complicación no se conoce en su totalidad, pero la relación con la terapia sustitutiva de dopamina, especialmente el uso de agonistas dopaminérgicos, centra el debate sobre la relación entre EP y JP. La levodopa parece tener un rol menor, pues este síndrome se asocia con mucha menor frecuencia a este tratamiento en monoterapia; sin embargo, sí se le ha relacionado en politerapias dopaminérgicas, donde

también se ha descrito la aparición del síndrome de desregulación dopaminérgica y el *punding* (un comportamiento compulsivo y estereotipado, no claramente relacionado con JP)⁴¹.

La relación con la estimulación cerebral profunda del núcleo subtalámico es controvertida, habiéndose descrito tanto su aparición (que normalmente se resuelve con el ajuste de los parámetros de estimulación) como su resolución en algunos pacientes. Este último supuesto podría estar en relación con la reducción de la dosis de agonistas dopaminérgicos subsecuente a la mejoría motora tras la cirugía⁴². La existencia de casos de JP en EP que aparece *de novo* tras la estimulación cerebral profunda suscita preguntas fisiopatológicas interesantes. Se postula que la estimulación de la subregión límbica del núcleo subtalámico podría afectar a la neurotransmisión del circuito tálamo-corteza-ganglios basales-sistema límbico. Algunos estudios han demostrado un aumento de impulsividad en los pacientes con EP operados. Dado que la impulsividad se considera un factor de riesgo para JP, esta controvertida relación entre estimulación subtalámica y JP plantea preguntas sobre el verdadero papel de la impulsividad en el desarrollo del JP, al menos en la EP⁴³.

Por otro lado, la aparición diferencial de estas complicaciones plantea la posibilidad de que exista una susceptibilidad genética. Se han estudiado varios genes relacionados con la función de los sistemas de recompensa mesolímbicos como DRD4, cuyas anomalías se correlacionan con una menor densidad de receptores D2 en el estriado y una mayor impulsividad⁴⁴. Sin embargo, no se ha correlacionado con claridad en la EP. Mutaciones del gen *DRD3* sí que se han relacionado con mayor riesgo de JP en la EP, no así en la población general. Sin embargo, esta mutación también se correlaciona con una menor respuesta a pramipexol y, por tanto, a un uso de dosis mayores de medicación⁴⁵. Se ha comunicado una asociación entre cambios genéticos en el transportador de serotonina 5-HTTLPR y riesgo de desarrollar depresión reactiva, impulsividad, agresividad y aumento de actividad en la amígdala tras estímulos visuales negativos, además de JP en la EP⁴⁶. Otra alteración genética posiblemente asociada es la del gen *GRIN2B* (subunidad 2B del receptor de NMDA), cuya expresión es casi exclusiva del hipocampo, la amígdala y la corteza frontal. Mutaciones de este gen se han relacionado con esquizofrenia, trastorno obsesivo-compulsivo y problemas en la toma de decisiones⁴⁷.

Desde un punto de vista neuroanatómico, casi todos los estudios han demostrado alteraciones en el sistema de recompensa mesolímbico, fundamentalmente en la OFC y el estriado ventral. Se han encontrado también anomalías funcionales en el hipocampo, el giro parahipocampal, la amígdala, la ínsula y el cíneo del hemisferio derecho⁴⁸. Algunos trabajos han demostrado que los agonistas dopaminérgicos afectan al procesamiento de las recompensas al reducir la capacidad de la OFC para la predicción de errores y el aprendizaje mediante

recompensas. Así, estos fármacos acaban produciendo una regulación a la baja en las conexiones frontoestriales y al alza en el estriado, produciendo la conducta impulsiva⁴⁹.

Finalmente, la IGT se ha aplicado a pacientes con EP con resultados interesantes, observándose un aumento de la toma de decisiones de riesgo en este grupo de pacientes. El manejo del JP en la EP es complejo. Parece que solo reduciendo la dosis o retirando los agonistas dopaminérgicos se obtienen resultados favorables, pero a costa de la posibilidad de empeorar los síntomas motores de la enfermedad.

Síndrome de Tourette y trastorno por tics

A pesar de la fuerte asociación entre síndrome de Tourette (ST), tics motores y déficit de control de impulsos e hiperactividad, existe muy poca literatura sobre la asociación entre estos trastornos y el JP. Algunos análisis neuropsicológicos apuntan a la existencia de diferencias entre los pacientes con ST y aquellos que padecen diferentes adicciones⁵⁰. Se sabe que el ST se asocia a varias comorbilidades psiquiátricas y trastornos de la personalidad que, al menos *a priori*, sí podrían tener asociación con el JP. Se han encontrado algunos polimorfismos genéticos comunes en conductas adictivas, impulsivas y compulsivas entre JP, adicción a sustancias, ST y trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) en relación con el gen *DRD4*⁵¹. Diversos estudios han mostrado un sustrato neurocognitivo y de afectación de FE similar en el JP y otros trastornos por abuso de sustancias (como el alcoholismo) con respecto a controles sanos. Sin embargo, al compararlos con una población de pacientes con ST, solo se encuentran diferencias en tareas de inhibición, por lo que se hace necesaria la realización de estudios más extensos en este sentido. Tampoco existen estudios epidemiológicos fiables que relacionen el ST con el JP, aunque sí se ha descrito un aumento de conductas impulsivas.

Enfermedad de Huntington

La mayor parte de los mecanismos fisiopatológicos que explican los síntomas motores, cognitivos y emocionales que aparecen en la enfermedad de Huntington (EH) subyace en la atrofia estriatal progresiva que afecta a los circuitos corticoestriales. Estos circuitos son los mismos que se afectan en pacientes con JP, por lo que sería esperable encontrar una mayor incidencia de conductas adictivas en relación con el juego en pacientes con EH. Sin embargo, esta asociación no se encuentra claramente descrita en la literatura médica, mención aparte de algunos casos aislados o descripciones de alguna familia⁵².

Para explicar este hecho se ha postulado que la edad de inicio y los intensos síntomas motores podrían actuar como factores protectores en un contexto sociofamiliar

concreto. También es posible que exista un mecanismo neurobiológico diferente que afecte al procesamiento emocional. Así, los pacientes con JP muestran una sensibilidad aumentada a estímulos de tipo recompensa, mientras que en la EH se ha descrito una reducción a la sensibilidad al castigo y a los estímulos negativos. Esto podría explicar por qué los pacientes con EH no muestran un riesgo elevado de iniciar conductas adictivas, aunque sí parece que pueden tener mayor riesgo de perpetuarlas en caso de que por algún motivo estas comiencen.

La aplicación de la IGT a pacientes con EH ha mostrado una tendencia a procesar anormalmente situaciones de decisión de riesgo. Como ya se ha mencionado, esto involucra a circuitos límbico-corticoestriales. La bien documentada rigidez cognitiva y perseveración de estos pacientes podría indicar que se encuentran en riesgo de perpetuar conductas adictivas una vez se inician y que, por tanto, debería de extremarse la vigilancia clínica.

Demencias. Demencia frontotemporal

Desde un punto de vista neuroanatómico es obvia la posible relación entre conductas de JP y la afectación de diferentes áreas corticales o subcorticales en relación con el control de impulsos y, por tanto, con la aparición de conductas anormales relacionadas con el juego en diferentes tipos de demencias. Sin embargo, en la mayoría de estos pacientes, tales manifestaciones son transitorias (dado también el carácter degenerativo de estas enfermedades) y suelen acompañarse de síntomas psicológicos y conductuales más patentes. La demencia donde mejor documentada está dicha asociación es la DFT, especialmente en su variante conductual, una de las causas de demencia de inicio precoz más frecuente⁵³.

El inicio suele manifestarse con cambios de personalidad, conductas repetitivas o estereotipadas y pérdida de empatía social, síntomas generalmente asociados a atrofia de la VMPFC, así como a disfunción de la ínsula, tálamo, ganglios basales o lóbulos temporales. La disfunción de la VMPFC se ha asociado a alteraciones del manejo financiero, errores en la toma de decisiones y JP que, en muchas ocasiones, se ha descrito como el inicio clínico de la enfermedad⁵⁴. De nuevo, la IGT se correlaciona con una reducción de la actividad de esta zona concreta de la corteza prefrontal, así como con otras alteraciones ejecutivas. Un cambio brusco de personalidad o la aparición de conductas anormales relacionadas con el juego deben hacernos sospechar el inicio de alguna variante de DFT.

Existen descripciones de conductas de corte ludopático o relacionadas con alteraciones del control de impulsos en muchas otras demencias y enfermedades neurodegenerativas (p. ej., DFT asociada a esclerosis lateral amiotrófica). En la mayoría de los casos se puede hacer hipótesis sobre las posibles áreas cerebrales específicas afectadas, ya comentadas a lo largo del presente trabajo.

Miscelánea

Trastorno por déficit de atención e hiperactividad

Se ha observado una prevalencia elevada de TDAH en pacientes con JP (25-30%), si bien se ha evaluado en estudios retrospectivos con ciertas limitaciones. En los pacientes en que coexisten ambas entidades se ha encontrado una mayor prevalencia de trastornos por consumo de sustancias y *cluster* de personalidad B, así como una mayor incidencia de conductas autolíticas⁵⁵. La gravedad y la persistencia en el tiempo de las conductas adictivas relacionadas con el juego en la población general parecen más intensas en sujetos que, además, tienen diagnóstico de TDAH. Por tanto, se ha considerado al TDAH como un posible factor de riesgo para el desarrollo de JP, y la presencia de diferentes comorbilidades, especialmente de tipo psiquiátrico, obligan a un abordaje terapéutico mucho más cuidadoso en este subgrupo de pacientes.

Cefaleas

Que sepamos, nunca se ha estudiado la posible relación entre JP y cefaleas primarias o secundarias. Desde el punto de vista fisiopatológico, neuroanatómico y debido a asociaciones comórbidas y epidemiológicas, plantear una posible relación con la cefalea por uso excesivo de medicación analgésica no parece aventurado ni gratuito. En estos pacientes están claras las conductas adictivas, así como el déficit de control de impulsos, la baja tolerancia a la frustración, la ansiedad anticipatoria y otras asociaciones con comorbilidades psiquiátricas que harían pensar en una posible correlación entre esta entidad y algún tipo de disfunción del control de impulsos que, eventualmente, pudiera llevar a conductas de juego anómalas⁵⁶.

En la cefalea en racimos sería interesante plantear estudios sobre esta posible asociación, dadas las características neuropsiquiátricas de los pacientes que las padecen y la mayor incidencia de conductas adictivas en esta población (tabaquismo, abuso de sustancias). Sin embargo, al igual que en otras enfermedades mencionadas anteriormente, puede ser difícil discernir hasta qué punto esta asociación entre JP y enfermedad es primaria o secundaria. Finalmente, la cefalea es una manifestación que en ocasiones se ha descrito asociada a la propia pléyade sintomática del JP, especialmente en relación con el *craving* y la abstinencia.

CONCLUSIONES

La relación entre JP y trastornos neurológicos está relativamente bien establecida, pero es difícil establecer una causalidad directa o atribuida a un único factor dada la multitud de variables que entran en juego. Los trastornos relacionados con el juego o la repercusión de este en

algunas enfermedades neurológicas es conocida y se puede correlacionar con la disfunción de diferentes áreas cerebrales relacionadas con la toma de decisiones en situaciones de incertidumbre o la capacidad del cerebro para ponderar los riesgos. Al igual que en otros procesos neurológicos, cualquier etiología que afecte a estas áreas es, al menos en teoría, susceptible de favorecer algún tipo de trastorno relacionado con el juego. Dicha relación se ha establecido en el DCA de múltiples causas, así como la presencia de otros trastornos relacionados con el control de impulsos. Aquellas enfermedades neurológicas que produzcan comorbilidades psiquiátricas relacionadas con la atención selectiva, las FE, la toma de decisiones y los trastornos afectivos también serán susceptibles de aumentar el riesgo de JP. En epilepsias y la EP tratada con agonistas dopaminérgicos esta relación está relativamente bien documentada. Sin embargo, actualmente existe un déficit de estudios epidemiológicos, clínicos o de investigación más rigurosos que permitan estudiar la relación entre JP y diversas enfermedades neurológicas más allá de casos u observaciones aisladas. Se trata sin duda de un área de conocimiento por explorar.

FINANCIACIÓN

La presente revisión no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Protección de personas y animales

Los autores declaran que para esta revisión no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos

Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado

Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th edition. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013.
2. de Noreña D, Muñoz A, Ezpeleta D, Latorre G. Juego patológico: historia y bases neuroanatómicas y fisiopatológicas. *Kranion*. 2021;16:123-30.
3. van Holst RJ, van den Brink W, Veltman DJ, Goudriaan AE. Why gamblers fail to win: a review of cognitive and neuroimaging findings in pathological gambling. *Neurosci Biobehav Rev*. 2010;34(1):87-107.

4. Goldstein JH. Lincoln's vertical strabismus. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 1997;34(2):118-20.
5. Hodgins DC, Holub A. Components of impulsivity in gambling disorder. *Int J Ment Health Addict*. 2015;13(6):699-711.
6. Whiting SW, Potenza MN, Park CL, McKee SA, Mazure CM, Hoff RA. Investigating veterans' pre-, peri-, and post-deployment experiences as potential risk factors for problem gambling. *J Behav Addict*. 2016;5(2):213-20.
7. Turner NE, McDonald AJ, Ialomiteanu AR, Mann RE, McCready J, Millstone D et al. Moderate to severe gambling problems and traumatic brain injury: A population-based study. *Psychiatry Res*. 2019;272:692-7.
8. Korman LM, Collins J, Dutton D, Dhayananthan B, Littman-Sharp N, Skinner W. Problem gambling and intimate partner violence. *J Gambl Stud*. 2008;24(1):13-23.
9. Levine B, Black SE, Cheung G, Campbell A, O'Toole C, Schwartz ML. Gambling task performance in traumatic brain injury: relationships to injury severity, atrophy, lesion location, and cognitive and psychosocial outcome. *Cogn Behav Neurol*. 2005;18(1):45-54.
10. Cohen JD, McClure SM, Yu AJ. Should I stay or should I go? How the human brain manages the trade-off between exploitation and exploration. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2007;362(1481):933-42.
11. Beeler JA. Thorndike's Law 2.0: Dopamine and the regulation of thrift. *Front Neurosci*. 2012;6:116.
12. Zelazo PD, Müller U. Executive function in typical and atypical development. En: Goswami U, editor. *Handbook of Childhood Cognitive Development*. Oxford: Blackwell; 2002. pp. 445-469.
13. Duffy JD, Campbell JJ 3rd. The regional prefrontal syndromes: a theoretical and clinical overview. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1994 Fall;6(4):379-87.
14. Organización Mundial de la Salud. CIE-10. Décima revisión de la clasificación internacional de las enfermedades. Trastornos mentales y del comportamiento. Descripciones clínicas y pautas para el diagnóstico. Madrid: Méditor; 1992.
15. Bechara A, Damasio AR, Damasio H, Anderson SW. Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition*. 1994;50(1-3):7-15.
16. Bechara A, Damasio AR. The somatic marker hypothesis: A neural theory of economic decision. *Games Econ Behav*. 2005;52(2):336-72.
17. Rolls ET. The functions of the orbitofrontal cortex. *Brain Cogn*. 2004;55(1):11-29.
18. Chiu YC, Huang JT, Duann JR, Lin CH. Editorial: Twenty years after the Iowa Gambling Task: Rationality, emotion, and decision-making. *Front Psychol*. 2018;8:2353.
19. de Noreña D, Muñoz A, Ezpeleta D, Latorre G. Neurociencia cognitiva del juego: aspectos históricos y neurobiología de la toma de decisiones estratégicas. *Kranion*. 2020;17:148-60.
20. García-Morales I, de la Peña Mayor P, Kanner AM. Psychiatric comorbidities in epilepsy: identification and treatment. *Neurologist*. 2008;14(6 Suppl 1):S15-25.
21. Kim SJ, Lee SA, Ryu HU, Han SH, Lee GH, Jo KD, et al. Factors associated with obsessive-compulsive symptoms in people with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2020; 102:106723.
22. Heaney D, Baxendale S. Epilepsy & gambling: Risk factors for problem gambling behaviors in people with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2021;122:108082.
23. Cavanna AE, Mula M, Strigaro G, Servo S, Tota G, Barbagli D, et al. Clinical correlates of pathological gambling symptoms in patients with epilepsy. *Epilepsia*. 2008;49(8):1460-4.
24. Tényi D, Gyimesi C, Kovács N, Tényi T, Janszky J. The possible role of the insula in the epilepsy and the gambling disorder of Fyodor Dostoyevsky. *J Behav Addict*. 2016;5(3):542-7.
25. Alajouanine T. Dostoyevsky's epilepsy. *Brain*. 1963;86:210-8.
26. Cirignotta F, Todesco CV, Lugaresi E. Temporal lobe epilepsy with ecstatic seizures (so-called Dostoyevsky epilepsy). *Epilepsia*. 1980;21(6):705-10.
27. Arias M. Neurology of ecstatic religious and similar experiences: Ecstatic, orgasmic, and musicogenic seizures. Stendhal syndrome and autoscopic phenomena. *Neurologia (Engl Ed)*. 2019;34(1):55-61.
28. Landtblom AM, Lindehammar H, Karlsson H, Craig AD. Insular cortex activation in a patient with "sensed presence"/ecstatic seizures. *Epilepsy Behav*. 2011;20(4):714-8.
29. Clark L, Studer B, Bruss J, Tranel D, Bechara A. Damage to insula abolishes cognitive distortions during simulated gambling. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111(16): 6098-103.
30. Preuschoff K, Quartz SR, Bossaerts P. Human insula activation reflects risk prediction errors as well as risk. *J Neurosci*. 2008;28(11):2745-52.
31. Seneviratne U. Fyodor Dostoyevsky and his falling sickness: a critical analysis of seizure semiology. *Epilepsy Behav*. 2010;18(4):424-30.
32. Labudda K, Frigge K, Horstmann S, Aengenendt J, Woermann FG, Ebner A, et al. Decision making in patients with temporal lobe epilepsy. *Neuropsychologia*. 2009; 47(1):50-8.
33. Tromans S, Diehl B, Kiani R. Association of temporal lobe epilepsy with gambling disorder in a patient with mild intellectual disability and autism spectrum disorder. *Seizure*. 2019;69:17-19.
34. An D, Zou X, Chen T, Yan B, Liu L, Zhou D. Clinical characteristics and prognosis of mah-jong-induced epilepsy: A cohort review of 56 patients. *Epilepsy Behav*. 2015; 53:117-9.
35. Goossens LA, Andermann F, Andermann E, Rémillard GM. Reflex seizures induced by calculation, card or board games or spatial tasks: a review of 25 patients and delineation of the epileptic syndrome. *Neurology*. 1990;40:1171-6.
36. Salas-Puig J, Mateos V, Castroverde AGD, Vera E, Lahoz CH. Two cases of reflex epilepsy with response to games of chance, calculations and spatial decisions. En: Wolf P, editor. *Epileptic seizures and syndromes*. Londres: John Libbey & Company; 1994. pp. 93-8.
37. Roncero C, Rodríguez-Urrutia A, Grau-López L, Casas M. Trastornos del control de impulsos y tratamiento con antiepilépticos. *Actas Esp Psiquiatr*. 2009;37(4):205-12.
38. Storrier S, Beran RG. Compulsive gambling possibly associated with antiepileptic medication. *Epilepsy Behav Case Rep*. 2014;2:15-6.
39. 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.
40. Voon V, Thomsen T, Miyasaki JM, de Souza M, Shafro A, Fox SH et al. Factors associated with dopaminergic drug-related pathological gambling in Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2007;64(2):212-6.
41. 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.
42. Ardouin C, Voon V, Worbe Y, Abouazar N, Czernecki V, Hosseini H et al. Pathological gambling in Parkinson's disease improves on chronic subthalamic nucleus stimulation. *Mov Disord*. 2006;21(11):1941-6.
43. Frank MJ, Samanta J, Moustafa AA, Sherman SJ. Hold your horses: impulsivity, deep brain stimulation, and medication in parkinsonism. *Science*. 2007;318(5854): 1309-12.
44. Lobo DS, Souza RP, Tong RP, Casey DM, Hodgins DC, Smith GJ et al. Association of functional variants in the dopamine D2-like receptors with risk for gambling behaviour in healthy Caucasian subjects. *Biol Psychol*. 2010;85(1):33-7.
45. Lee JY, Lee EK, Park SS, Lim JY, Kim HJ, Kim JS et al. Association of DRD3 and GRIN2B with impulse control and related behaviors in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2009;24(12):1803-10.
46. Sakado K, Sakado M, Muratake T, Mundt C, Someya T. A psychometrically derived impulsive trait related to a polymorphism in the serotonin transporter gene-linked polymorphic region (5-HTTLPR) in a Japanese nonclinical population: assessment by the Barratt impulsiveness scale (BIS). *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2003;121B(1):71-5.
47. Ness V, Arning L, Niesert HE, Stüttgen MC, Epplen JT, Beste C. Variations in the GRIN2B gene are associated with risky decision-making. *Neuropharmacology*. 2011; 61(5-6):950-6.
48. Cilia R, Siri C, Marotta G, Isaías IU, De Gaspari D, Canesi M et al. Functional abnormalities underlying pathological gambling in Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2008; 65(12):1604-11.
49. van Eimeren T, Ballanger B, Pellecchia G, Miyasaki JM, Lang AE, Strafella AP. Dopamine agonists diminish value sensitivity of the orbitofrontal cortex: a trigger for pathological gambling in Parkinson's disease? *Neuropsychopharmacology*. 2009; 34(13):2758-66.
50. Goudriaan AE, Oosterlaan J, de Beurs E, van den Brink W. Neurocognitive functions in pathological gambling: a comparison with alcohol dependence, Tourette syndrome and normal controls. *Addiction*. 2006;101(4):534-47.
51. Comings DE, Gonzalez N, Wu S, Gade R, Muhleman D, Saucier G et al. Studies of the 48 bp repeat polymorphism of the DRD4 gene in impulsive, compulsive, addictive behaviors: Tourette syndrome, ADHD, pathological gambling, and substance abuse. *Am J Med Genet*. 1999;88(4):358-68.
52. Kalkhoven C, Sennef C, Peeters A, van den Bos R. Risk-taking and pathological gambling behavior in Huntington's disease. *Front Behav Neurosci*. 2014;8:103.
53. Kloeters S, Bertoux M, O'Callaghan C, Hodges JR, Hornberger M. Money for nothing - Atrophy correlates of gambling decision making in behavioural variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Neuroimage Clin*. 2013;2:263-72.
54. Tondo G, De Marchi F, Terazzi E, Sacchetti M, Cantello R. Frontotemporal dementia presenting as gambling disorder: When a psychiatric condition is the clue to a neurodegenerative disease. *Cogn Behav Neurol*. 2017;30(2):62-7.
55. Retz W, Ringling J, Retz-Junginger P, Vogelgesang M, Rösler M. Association of attention-deficit/hyperactivity disorder with gambling disorder. *J Neural Transm (Vienna)*. 2016;123(8):1013-9.
56. Santos LM, Silva AFSSE, Brasil ABR, Tolentino ACA, Norberto CA, Paula CB et al. Impulsivity prevalence in migraine patients without and with medication overuse. *Arq Neuropsiquiatr*. 2020;78(12):778-2.