

MANIFESTACIONES NEUROPSIQUIÁTRICAS EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

Dra. Eliana Roldan Gerschovich, Dr. Marcelo Merello

SECCIÓN DE NEUROLOGÍA COGNITIVA, SECCIÓN DE MOVIMIENTOS ANORMALES,
DEPARTAMENTO DE NEUROCIENCIAS. FLENI

DIRECCIÓN DE CONTACTO: FLENI. MONTAÑESES 2325. C1428AQK. BUENOS AIRES // egerschovich@fleni.com.ar

INTRODUCCIÓN

La relación entre conducta y funciones motoras es característica de la mayoría de los trastornos del movimiento, y su estudio histórico es avalado por numerosos trabajos en los últimos dos siglos^{1,2,3,4}.

La enfermedad de Parkinson (EP) ha dejado, hace tiempo, de considerarse una enfermedad puramente motora ya que existen otra serie de alteraciones de amplia relevancia, cognitivas, del comportamiento, emocionales y del sueño⁵. Históricamente fue Charcot el primero que enfatizó los trastornos cognitivos y conductuales de la EP^{2,3}. Él destacaba que en general las facultades psíquicas estaban comprometidas y que "la mente se nublaba y la memoria se perdía"⁶. A partir de entonces, numerosos autores registraron casos aislados o grupos de pacientes con manifestaciones cognitivas y conductuales en la EP^{7,8,9,10,11}. El advenimiento de herramientas de exploración neuropsicológica y neuropsiquiátrica generó un renovado interés permitiendo estudios que podían documentar la presencia de dichas manifestaciones en la enfermedad de Parkinson^{12,13}.

La gran mayoría de los pacientes con EP presentan trastornos cognitivos, desde alteraciones sutiles ($\approx 100\%$) hasta demencia (20-45%). La depresión presenta una prevalencia con cifras tan elevadas como 64% de los pacientes con EP, y los síntomas psicóticos, principalmente las alucinaciones, tienen una prevalencia que varía del 3 al 60% en diferentes estudios, en distintos momentos de su evolu-

ción. Los trastornos del sueño también juegan un papel importante dentro de la constelación de manifestaciones de la enfermedad¹⁴ y son predictores de otros rasgos clínicos de la enfermedad¹⁶.

Las complicaciones psiquiátricas se pueden deber a la propia enfermedad o a los tratamientos empleados^{15,16}. Dependiendo de los años de tratamiento dopaminérgico, las probabilidades de tener complicaciones psiquiátricas aumentan considerablemente, como fenómeno secundario al tratamiento.

A pesar de que la patogenia, la fisiopatología y la historia natural de estas alteraciones no están completamente aclaradas, es indudable que estas serias complicaciones limitan el tratamiento y representan un factor de riesgo importante de incapacidad, necesidad de cuidados permanentes, morbilidad y mortalidad, por lo que debemos saber reconocerlos, valorarlos y resolverlos.

Usando el Neuro-Psychiatric Inventory (NPI)^{17,18}, se puede observar que más del 60 al 70 % los pacientes con EP tienen algún síntoma psiquiátrico^{17,18}, y que las alteraciones más frecuentes son la depresión (depresión leve 30-60%, depresión mayor 10-25%) y las alucinaciones; también es frecuente la apatía mientras que conductas como la euforia y la desinhibición son más raras¹⁹.

La confusión, la agitación, las ideas delirantes y las alucinaciones son más comunes en personas mayores de sesenta años y, generalmente, se relacionan con el tratamiento^{20,21}. La edad^{18,22}, el deterioro cognitivo previo^{23,24}, los tratamientos con

múltiples fármacos, la severidad de la enfermedad^{24,18} y otras enfermedades asociadas, aumentan la incidencia de estos problemas. Otros factores de riesgo son el género femenino, la predominancia de signos motores del lado derecho, la presencia de inestabilidad postural y trastornos de la marcha, y el tratamiento con altas dosis de levodopa^{25,26}.

La incidencia de efectos secundarios psiquiátricos de la levodopa y los agonistas dopaminérgicos es de aproximadamente un 20%, con un rango entre 10 y 50% en diferentes estudios^{27,28,29,30,31}. Las alucinaciones se producen en aproximadamente el 30% de pacientes con EP, y los delirios en el 10%.^{18,27,15} Se consideran factores de mal pronóstico, en especial si se desarrollan precozmente o durante el primer año de diagnóstico de la enfermedad³². En dos trabajos clásicos, con 1.720 pacientes, se concluye que las manifestaciones psiquiátricas son el tercer grupo de complicaciones más frecuentes en la EP luego de las complicaciones gastrointestinales y los movimientos anormales³³.

En general, las manifestaciones psiquiátricas en la EP aparecen luego de varios años de tratamiento y pueden ser de inicio agudo o subagudo, especialmente en pacientes con problemas psiquiátricos previos, parkinsonismo posencefalítico o demencia^{34,69}.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

A continuación se desarrollarán algunos aspectos clínicos de las manifestaciones psiquiátricas más frecuentes en la EP²³.

DEPRESIÓN

La depresión se manifiesta en aproximadamente el 50% de los pacientes con EP, con variaciones entre un 20% a un 90% en diferentes estudios^{19,35}. Las variaciones en la prevalencia se deben probablemente al uso de diferentes escalas de evaluación, criterios, superposición de manifestaciones entre depresión y EP (fatiga, enlentecimiento). De quienes la padecen, la cuarta parte comienza hasta dos años antes del diagnóstico de EP. Suele ser leve o moderada, con una tasa de suicidio moderada-baja.

La depresión mayor se da en aproximadamente el 25% de los casos^{35,36}. Tanto la severi-

dad como la prevalencia de depresión mayor, son más pronunciados en la EP que en la Demencia Tipo Alzheimer (DTA)³⁷. El inicio precoz de la enfermedad, los estadios avanzados, las formas rígido-acinéticas y el sexo femenino se han relacionado con una mayor probabilidad de tener depresión^{35,36,37}.

Existe un considerable debate en relación a la etiología y base biológica de la depresión en la EP. Algunas hipótesis postulan que se vincularía con un déficit en procesos neuroquímicos en sistemas dopaminérgicos, noradrenérgicos, y serotoninérgicos^{38,39,40}, así como también una hipótesis de origen psico-social, producto de la presencia de un proceso crónico progresivo discapacitante.

El diagnóstico puede ser complicado, ya que manifestaciones como hipomimia, falta de concentración, lentitud, cansancio y trastornos del sueño pueden ser comunes a la depresión y a la propia EP. El perfil del fenómeno depresivo en pacientes con EP se caracteriza por disforia, pesimismo, irritabilidad, tristeza, e ideación suicida, presentando fenómenos de culpa, autorreproches y delirios menos frecuentemente⁴¹.

La presencia de pérdida de interés, motivación o placer, cambios en el apetito o peso, cambios en el sueño, pérdida de energía, sentimientos de culpabilidad, cambios psicomotores, trastornos de concentración e ideación suicida, están asociados de manera significativa con diagnóstico de depresión mayor, bajo criterios DSM IV⁴².

La presencia de falta de apetito, cambios en el sueño, falta de energía, baja autoestima y desesperanza, se asocian con la presencia de criterios de DSM IV de un trastorno distímico^{42,36,43,44}.

APATÍA

Conceptualmente la apatía se define como pérdida de motivación no atribuible a deterioro del estado de conciencia, deterioro cognitivo o distrés emocional⁴⁵. Definiciones más actuales la vinculan con una constelación de rasgos emocionales, motivacionales y conductuales que incluyen una reducción del interés y participación en el comportamiento propositivo, pérdida de iniciativa con dificultades en la iniciación y sostenimiento de

una acción, indiferencia y afecto aplanado⁴⁶. La EP es un ejemplo clásico de patología subcortical en la cual se evidencia apatía^{47,48,49,50,51,14,51}.

Presenta un impacto relevante en las actividades del paciente, reduciendo su participación en situaciones cotidianas, contribuye significativamente a la sobrecarga del cuidador^{52,53}, y representa implicancias negativas significativas en el tratamiento y evolución a largo plazo^{53,54,55,163}.

Existen diferentes estimaciones en relación a la prevalencia de apatía en la EP, las cuales varían entre un 16,5 % y un 54%, dependiendo ello de los instrumentos utilizados en la evaluación y de las muestras y poblaciones exploradas, siendo más evidente en pacientes con demencia de la EP^{51,14,47,5}.

Aunque se considera que la apatía es una manifestación neuropsiquiátrica directamente relacionada con la fisiopatología de base⁵, es posible también que algunos aspectos reflejen una respuesta de adaptación psicosocial a las limitaciones impuestas por la discapacidad crónica⁵⁶.

Aunque se considera un síntoma distintivo, la apatía se superpone clínicamente y conceptualmente con un amplio rango de condiciones psicológicas y del comportamiento, particularmente estados de ánimo (depresión), anhedonia, personalidad y funciones cognitivas⁵⁷.

Uno de los aspectos más relevantes en relación al diagnóstico y tratamiento, es la relación entre apatía y depresión. Existen evidencias de una correlación directa entre ambos en la EP, aunque las instancias vinculadas con una real comorbilidad aun no están claras^{47,5,51}. La presencia de ansiedad es un rasgo común en la EP⁵⁸, pero está menos vinculada con la apatía⁴⁷. La anhedonia, definida como la incapacidad para experimentar placer, es un concepto estrechamente vinculado con ambas: apatía y depresión⁵⁹.

El sistema dopaminérgico, particularmente las proyecciones entre el área tegmental ventral y el núcleo accumbens, se han identificado como cercanamente vinculadas con los mecanismos de recompensa⁶⁰. Estas vías dopaminérgicas están comprometidas en la EP^{61,62} y ello podría reforzar la hipótesis que plantea que los procesos de recompensa estarían comprometidos en pacientes con EP^{63,64} y ello se manifestaría clínicamente como una

reducción del tono hedónico que contribuiría a la fenomenología característica de la apatía.

En relación a los procesos cognitivos, particularmente el compromiso disejecutivo, se dispone de diversos estudios que evidencian una relación entre apatía y disfunción ejecutiva en pacientes con EP y en otras patologías con compromiso subcortical^{17,65,66}.

En relación a la cirugía en la EP, se ha propuesto que la mejoría de las manifestaciones motoras vinculadas con la estimulación subtalámica, resultarían de la inhibición de la hiperactividad del núcleo mencionado, restaurando la activación deficiente tálamo-cortical de las áreas motoras suplementarias durante el movimiento⁶⁷. Como las vías córtico-basales motoras, asociativas y límbicas pasan a través de los núcleos subtalámicos, es poco probable que la estimulación de este target tan pequeño genere influencias selectivas sólo en el componente motor, sin afectar a los otros componentes⁶⁸.

Los efectos relacionados con los circuitos asociativos comprometen la velocidad de procesamiento y la memoria de trabajo, con un compromiso de las habilidades para inhibir respuestas inapropiadas^{69,70,71}. Los efectos relacionados con el circuito límbico comprometen diversas funciones psíquicas^{72,73,74,75,76,77}. La apatía podría ser una de dichas manifestaciones que se evidenciaría agravada bajo estimulación subtalámica bilateral.^{78,79,80} Aun no está aclarado si este empeoramiento sería producto del efecto directo de la estimulación o es resultado de la reducción de l-dopa que se produce tras la cirugía⁷⁷.

Por otro lado, en estudios recientes, evaluando una serie de pacientes con estimulación bilateral subtalámica, comparado con pacientes bajo tratamiento crónico con l-dopa (pacientes fluctuantes), se evidenció una reducción de apatía, motivación y sensibilidad a recompensas en pacientes bajo tratamiento quirúrgico, concluyendo que la cirugía no necesariamente empeoraría la apatía en pacientes seleccionados apropiadamente⁶⁷.

TRASTORNOS DE ANSIEDAD

Los trastornos de ansiedad se presentan en una frecuencia similar a las manifestaciones depresivas y son procesos frecuentemente co-mórbidos⁸¹.

También presentan similares niveles de compromiso en la EP en relación a DTA y demencia por Cuerpos de Lewy (DCL)^{14,82,83,84,85}.

Se manifiestan como agitación, ansiedad crónica, ataques de pánico y manifestaciones de tipo obsesivo-compulsivas. La patogenia de la agitación se explica por el incremento que provoca la levodopa de las catecolaminas y sus metabolitos en el cerebro⁸⁶. Suele relacionarse con la cantidad y duración del tratamiento y es más frecuente en los períodos *Off*. La ansiedad crónica puede ser una manifestación exclusiva de los períodos *Off* o estar presente durante todo el día⁸⁷. Por las implicaciones terapéuticas, es importante determinar el perfil de presentación de este síntoma, ya que en el primer caso hay que ajustar el tratamiento dopaminérgico, y en el segundo, aplicar psicofármacos. Los ataques de pánico suelen estar relacionados con tratamientos prolongados con levodopa. Constituyen una complicación poco frecuente y ocasionalmente se presentan al coincidir con los períodos *Off*, dependientes de la levodopa, más tardíamente que las discinesias y las fluctuaciones motoras.

IRRITABILIDAD

Definida como una alteración en el estado de ánimo en la cual el individuo presenta manifestaciones de labilidad emocional, temperamento difícil, enojo a la menor provocación o ataques súbitos de enojo, generalmente con cambios bruscos en el estado de ánimo, impaciencia, intolerancia, mal humor¹⁷⁵.

Se ha descrito en una frecuencia aproximada del 10% en la EP⁵, con una mayor prevalencia en hombres que en mujeres⁵. Se vincula en diferentes estudios con fenómenos como agitación, alucinaciones e ilusiones en la EP^{5,181}, manifestaciones que se correlacionan también con la severidad de la acinesia y rigidez, y con procesos de deterioro cognitivo⁵. Otros estudios la relacionan en forma directa con depresión¹⁸⁰, incluyendo a la irritabilidad dentro del espectro de manifestaciones de la depresión de la EP, conjuntamente con fenómenos de ansiedad, ideación suicida, delirios y alteraciones de ritmos circadianos¹⁸¹.

MANIFESTACIONES PSICÓTICAS

Alucinaciones e ilusiones

Peysner y col. plantean la existencia de seis trastornos psicóticos en la EP⁸⁸, alucinaciones con "in-

sight" preservado, trastornos psicóticos inducidos por la medicación sin trastorno de conciencia y sin "insight", delirio, trastornos similares a la esquizofrenia sin alteraciones de la conciencia y sin tratamiento con agonistas dopaminérgicos, esquizofrenia con desarrollo posterior de EP, otros trastornos psicóticos incluyendo depresión o manía.

Las alucinaciones se manifiestan en pacientes con EP con una prevalencia que va de 15-55% en diferentes estudios^{32,89,90}. Definida por el DSM IV una alucinación es "una percepción sensorial sin estimulación externa relevante de órgano sensorial", diferenciándose de la ilusión, que es "una interpretación anormal de un estímulo externo real".

Aunque separados, estos dos fenómenos a menudo se superponen, con evidencias de pacientes con ilusiones que presentan concomitantemente o posteriormente alucinaciones y viceversa.

Alucinaciones e ilusiones están asociadas con alteraciones de conducta, con un mayor índice de mortalidad⁹¹ y con compromiso de la calidad de vida del paciente y su familia^{14,92}. Es por ello que se requiere información e investigación adicional. Existen variados problemas metodológicos que limitan los estudios realizados en relación a alucinaciones e ilusiones y EP. Numerosas entidades patológicas con parkinsonismo pueden presentar alucinaciones⁹³, por lo que se combinan etiologías y fenómenos diferentes de los procesos alucinatorios haciendo poco claro el origen de dichas manifestaciones. Por ello es importante en todo estudio definir estrictamente y como primer paso, el diagnóstico de EP.

Existen pocas comunicaciones de alucinaciones visuales en la EP antes de la era dopaminérgica⁹⁴. Esto pone de manifiesto que las alucinaciones aumentan en frecuencia a partir de que se cuenta con un tratamiento para la enfermedad, primero asociadas a efectos de agentes anticolinérgicos¹⁰³, luego a levodopa y agonistas^{95,97}. Pero, a pesar del reconocimiento de la relación con el tratamiento de la EP, por lo cual se utiliza el término psicosis farmacológica o psicosis dopaminérgicomimética, la presencia de alucinaciones en la EP puede obedecer a más de una causa, no solamente dopaminérgica, sino también a alteraciones patológicas en el cerebro propias del proceso evolutivo, a la presencia de otros trastornos psiquiátricos concomitantes o enfermedades asociadas⁹⁴. Diferentes estudios han demostrado la falta de correlación

entre el uso de medicación dopaminérgica u otros tipos de medicación antiparkinsoniana y la presencia de alucinaciones, tanto en relación a la dosis, como en la duración del tratamiento³². Esto sugiere también que las alucinaciones visuales en la EP no son un simple efecto de la medicación, sino una manifestación relacionada con la enfermedad en sí misma, que podría empeorar con medicación.^{5,18,89,32,98} Esto último también está avalado por algunos estudios en los que se evidenció que altas dosis de levodopa endovenosa no producían alucinaciones en pacientes con EP con alucinaciones diarias, lo cual sugeriría que las alucinaciones no estarían sólo vinculadas con la administración de altas concentraciones de levodopa, o con cambios rápidos en su concentración plasmática¹².

Goetz destaca de manera trascendente que las alucinaciones en la EP son predominantemente de naturaleza visual²⁸, aunque en ocasiones pueden ser auditivas.

Una de las formas de categorizar las alucinaciones visuales es la de clasificarlas en simples y complejas: las simples en general no tienen morfología específica o a veces son formas geométricas pero simples. Las complejas son visiones claramente definidas que tienen una forma específica (animales, objetos, humanas). En la EP, las alucinaciones visuales son generalmente complejas, experimentadas en estado de alerta y con los ojos abiertos, aparecen sin ningún factor desencadenante, y habitualmente son móviles. El contenido es variable tanto entre diferentes enfermos como en un mismo paciente, generalmente personas, animales, construcciones, escenarios (similares a las que aparecen en personas con trastornos visuales, por ejemplo, el síndrome de Charles Bonet). Típicamente aparecen al final del día y pueden durar segundos o minutos.

Distintos investigadores han estudiado la relación entre las alucinaciones en la EP y la disfunción del sistema visual, especialmente la reducción de la agudeza visual^{32,29}. Aunque la EP sea considerada un trastorno básicamente motor, existen numerosas alteraciones de índole sensitivo-sensoriales, y en el caso del sistema visual existe un compromiso de los circuitos dopaminérgicos de la retina que contribuye al déficit visual³⁰. Existen evidencias de anomalías en los potenciales evocados visuales en la EP³¹. Es interesante recalcar que se debe interrogar sobre la

presencia de alucinaciones, ya que muchas veces el paciente no lo expresa, generalmente porque a pesar de que las presente, no le producen temor.

También se pueden clasificar según tengan o no *insight* preservado, es decir, que el paciente sea capaz o no de hacer un análisis crítico y reconocer que está sufriendo una alucinación⁹⁹.

En un estudio realizado por Holroyd et al³², analizando los fenómenos alucinatorios en 102 pacientes con EP se observó la presencia de alucinaciones con *insight* en 46% de los pacientes, 38% presentaban *insight* variable o parcial, y 15% no lo presentaban. En el mismo estudio, un análisis del estado cognitivo entre dichos pacientes no mostró diferencias entre los pacientes con *insight* total, parcial o sin *insight*.

En relación a esta variable, es relevante tener en cuenta que el *insight* de algunos pacientes fluctúa en el tiempo, por lo cual utilizar este término para clasificar o categorizar puede ser cuestionable. La presencia de *insight* es muchas veces difícil de apreciar, y esta división no brinda demasiada utilidad en la práctica.

En diferentes estudios realizados en pacientes con EP que manifestaron síntomas de psicosis¹⁰⁰, se revela que los factores que se correlacionan positivamente con la aparición de alucinaciones son la edad^{101,29}, la duración de la enfermedad¹⁰², la presencia de alteraciones cognitivas¹⁰³, la depresión y, sobre todo, los trastornos del sueño^{95,104}.

En un trabajo realizado por Goetz C¹⁰⁵, para caracterizar pacientes con EP que desarrollaban alucinaciones en forma temprana y contrastarlos con pacientes que desarrollaban alucinaciones tras tratamientos crónicos, observando cualidad, contenido, relación con momento del día y contenido emocional e insight, se evidenció que ambos grupos experimentaron alucinaciones predominantemente visuales, complejas, por lo general animales o personas, definidas y de colores vivos. En pacientes que desarrollaban alucinaciones en forma precoz fue característica la presencia de visiones que permanecían en forma persistente durante día y noche, con contenido de temor y paranoia, así como también se destacó la presencia de alucinaciones auditivas, olfatorias y táctiles. En el seguimiento a 5 años se destacó que ninguno de los pacientes que presentó alucinaciones

precoces, presentaba una EP como proceso aislado, por lo cual se concluyó que la presencia de alucinaciones en forma precoz no son típicas de EP, y que en estos casos se debería investigar la presencia de al menos dos diagnósticos alternativos, una patología comorbida psiquiátrica o un parkinsonismo atípico. También se destacó que el nivel de dependencia, discapacidad y mortalidad fue superior en pacientes de este grupo¹⁰⁵.

Tampoco se han encontrado diferencias importantes entre distintas medicaciones utilizadas con frecuencia en la EP y la presencia de alucinaciones. Sin embargo, está claro que la medicación dopaminérgica interactúa de alguna manera en la EP para producir o desencadenar fenómenos alucinatorios visuales, con la progresión de la enfermedad.

Se han planteado hipótesis en relación a las alucinaciones en la EP y su vínculo con cambios en el nivel de alerta y alteraciones del sueño, denominadas alteraciones del sueño REM¹⁷⁹.

Se ha popularizado la teoría de una progresión continua de manifestaciones relacionadas con la medicación y la inducción de síntomas psiquiátricos en la EP, según la cual al principio del proceso se producen alteraciones del sueño (fragmentación), posterior progresión a sueños vívidos, luego alucinaciones e ilusiones para finalmente terminar presentando delirio^{106,179}. Pero estos fenómenos clínicos a pesar de su frecuente asociación, no siguen necesariamente una progresión ordenada.

En relación a los trastornos del sueño, se ha sugerido que se vinculan con las alucinaciones tanto como fenómenos predecesores como en forma de fenómenos comórbidos¹⁰⁷. Estudios realizados a pacientes con EP¹⁰⁸, demuestran que tanto el sueño fragmentado (despertares nocturnos) como las alteraciones del sueño (sueños vívidos, pesadillas, terrores nocturnos o alteraciones del comportamiento relacionados con el sueño REM) y las alucinaciones o ilusiones, aunque no siguen una progresión, son interdependientes, observándose interacciones estadísticamente significativas entre ellos^{97,109,179}.

Al ser los trastornos del sueño potencialmente tratables, se requiere una clara y completa valoración de sus manifestaciones e implicancias.

Algunas de las características de las alucinaciones inducidas por la medicación sugieren que

podrían ser similares en su naturaleza a las de la narcolepsia, de manera tal que los "inicios súbitos de sueño" (sleep attacks) en la EP podrían ser intrusiones de sueño REM dentro de la vigilia. De la misma forma, las alucinaciones visuales en pacientes con psicosis y EP, representarían de alguna manera intrusiones del sueño REM dentro de la vigilia¹⁷⁹.

Fisiopatogénicamente, las lesiones de la EP afectan a las estructuras tronco-cerebrales¹¹⁰ que controlan el sueño en especial aquellas que generan el sueño REM¹¹¹, y son estas lesiones probablemente, las responsables del inicio de las manifestaciones alucinatorias¹¹². Se ha señalado que las alteraciones del sueño REM asociadas a parkinsonismo, reflejan la presencia de una sinucleinopatía¹¹³, sugiriéndose que los trastornos del sueño REM ocurren más frecuentemente en sinucleinopatías que en no-sinucleinopatías¹¹⁴.

Delirio

Es la expresión de ideas sin fundamento, falsas creencias, irrefutables por cualquier argumentación lógica, como percepciones de personas que hablan a sus espaldas, ideas de conspiración o similares¹⁵. Su frecuencia en la EP varía entre el 3 y el 30%, y se asocian a trastornos del sueño, pesadillas y alucinaciones visuales¹⁵. Pueden cursar junto a un síndrome confusional. Las ideas delirantes suelen ser poco estructuradas, con contenido paranoide y persecutorio. Han de tratarse siempre, ya que provocan un gran deterioro personal y familiar^{115,12,92}. El delirio sistematizado sólo llega a un 4% y los trastornos psicóticos del tipo de la esquizofrenia son también poco frecuentes.

Manía

Vinculada predominantemente con el tratamiento quirúrgico y en menor medida al tratamiento farmacológico con agonistas dopaminérgicos²⁴, la manía se define como un trastorno afectivo del comportamiento que se caracteriza por presentar, en los casos leves y más frecuentes, una sensación de bienestar injustificada, y en casos más graves, hiperactividad, inquietud, insomnio, ideas de grandeza, fuga de ideas, aumento de la libido y una defectuosa valoración de las situaciones normales^{116,89}.

Se han comunicado casos de pacientes con estimulación subtalámica bilateral que presentan como eventos adversos episodios transitorios de hipersexualidad y manía^{117,118,119}. Los mismos presentaban manifestaciones maníacas que no remitieron luego de la reducción de la levo-dopa o tras apagar el estimulador. Dichas manifestaciones se relacionarían con la presencia de electrodos que afectan las proyecciones desde el mesencéfalo hacia los circuitos órbito-frontales o estriato-pálido-tálamo-corticales o fibras desde el tegmento ventral al estriado, produciendo síntomas típicos de manía^{120,121,122}. Los electrodos caudales del estimulador son los que se atribuyen como origen del compromiso de dichas proyecciones, provocando las alteraciones de conducta mencionadas^{122,123}. Contrariamente a lo que ocurre con la depresión transitoria que puede aparecer en individuos con electrodos de estimulación profunda, los cambios de conducta asociados a la manía, en estos pacientes estudiados, no desaparecían solo al apagar el estimulador¹¹⁹, sino también al utilizar los electrodos de contacto superiores o cefálicos. Se plantea que los trastornos maníacos se producen por un incremento de la transmisión dopaminérgica que facilitaría conductas o estados emocionales de este tipo.

Se han conocido casos de psicosis intraoperatoria, con alucinaciones e ilusiones, que resolvieron espontáneamente en menos de una hora, tras la cirugía^{124,125}.

SINDROME HEDONÍSTICO HOMEOSTÁTICO Y CONDUCTAS DE JUEGO PATOLÓGICO

El tratamiento dopaminérgico es el más efectivo para la EP, provee un beneficio claro a la mayoría de los pacientes, aumenta el nivel de independencia y la sobrevida¹²⁸.

En algunos casos, los pacientes con EP ingieren cantidades progresivamente mayores que las necesarias para su nivel de compromiso, requiriendo escaladas rápidas y a dosis progresivas aun a pesar de la aparición de complicaciones motoras y trastornos psiquiátricos. Los intentos por reducir las dosis en estos casos presentan alta resistencia y en la mayoría de los casos no tienen éxito. Estos pacientes ignoran los avisos e indicaciones y se automedican de acuerdo a "necesidades" idiosin-

cráticas. Su percepción del estado ON está alterada, por lo que sólo se sienten en dicho estado cuando se encuentran francamente disquinéticos. En muchos casos, si el prescriptor es estricto, tienden a realizar numerosas acciones para conseguir la medicación en forma compulsiva, pierden la real visión de la situación y tienden a negar los síntomas¹²⁹.

En diferentes publicaciones se evidencia que el uso compulsivo de terapia de reemplazo dopaminérgica es más frecuente en EP de inicio joven y en hombres. La historia de consumo de alcohol o drogas ilícitas previa, en suma a antecedentes de patología afectiva podrían ser factores predisponentes a este tipo de conductas^{130,131,132,133,134,135,136,137,138,139,140,127,141,142,75,129}.

Este comportamiento compulsivo no sólo se vincula al uso de levodopa, puede ocurrir con el uso de agonistas (ergolínicos y no ergolínicos) así como también el uso de drogas de "rescate" como formulaciones dispersables y apomorfinas¹²⁹.

También se ha descrito este comportamiento en pacientes con estimulador subtalámico, consistente en demandas solicitando incrementos en los parámetros de estimulación⁷⁵.

Dentro de los trastornos del comportamiento que se asocian al abuso de terapia dopaminérgica de reemplazo, se encuentra también la conducta de "juego patológico"^{127,141,126,142}, considerándose como una tendencia a jugar de manera compulsiva, teniendo los siguientes elementos básicos y comunes en los distintos tipos de adicciones: 1) excesiva preocupación y deseo intenso de satisfacer la necesidad que se siente de llevar a cabo la conducta adictiva; 2) pérdida de control: dificultad para mantenerse abstinentes o incapacidad para detener la conducta una vez que ésta se ha iniciado, 3) abstinencia: síntomas característicos que aparecen cuando se interrumpe la conducta adictiva con manifestaciones como irritabilidad, inquietud, depresión y dificultades de concentración; 4) tolerancia: necesidad de aumentar la conducta adictiva (necesidad de aumentar la magnitud o la frecuencia de las apuestas para conseguir la excitación deseada) para conseguir el efecto producido por ella.

Lo que se destaca en relación al comportamiento hedonístico es que los trastornos en la conduc-

ta de estos pacientes, pueden generar o producir consecuencias sociales devastantes que llegan a situaciones como pérdidas laborales, económicas, quiebras, divorcios y hasta encarcelamientos.

TRASTORNOS SEXUALES

La función sexual también resulta alterada por la EP. Se han descrito disfunciones eréctiles y disminución de la libido; con menos frecuencia se ha observado hipersexualidad en general asociada al uso o abuso de levodopa. Se ha encontrado una mayor prevalencia de estos trastornos en los varones, aunque puede que en las mujeres no se hayan estudiado correctamente^{89,115,143}. La mejoría de la función motora tras el tratamiento suele suponer una mejoría de las alteraciones eréctiles y de la disminución de la libido²¹.

ETIOPATOGENIA DE LOS PROCESOS PSIQUIÁTRICOS

Entre los mecanismos propuestos para explicar las manifestaciones psiquiátricas en la EP se encuentra la posible hipersensibilidad de los receptores dopaminérgicos en la corteza límbica¹⁴⁴. Se ha propuesto que las alucinaciones precoces podrían estar mediadas por una hipersensibilidad de los receptores dopaminérgicos mesolímbicos o mesocorticales, y que las alucinaciones tardías se deberían probablemente a mecanismos no dopaminérgicos o a una patología intrínseca cortical¹⁴⁵.

En este sentido, los pacientes con EP y demencia con riesgo aumentado para el desarrollo de psicosis, presentan una mayor atrofia del núcleo basal de Meynert, presentan cuerpos de Lewy corticales de distribución preferentemente paralímbica y una deficiencia colinérgica cortical^{146,147}.

Este déficit colinérgico, o su interacción con drogas dopaminérgicas, puede crear las condiciones para la producción de las manifestaciones psiquiátricas¹⁴⁸.

La coexistencia de alteraciones patológicas similares a las de la enfermedad de Alzheimer que se encuentran en el cerebro de algunos pacientes con demencia y EP podrían también aumentar la probabilidad de manifestaciones psiquiátricas¹⁴⁹.

Con la progresión de la enfermedad, la degeneración puede extenderse desde las proyecciones nigrales dopaminérgicas y afectar a circuitos serotoninérgicos y colinérgicos de diferentes regiones cerebrales. Se ha sugerido también que la disfunción serotoninérgica puede contribuir a la psicosis inducida por fármacos en la EP¹⁵⁰.

La mayoría de los síntomas motores de la EP, como rigidez e hipocinesia, son consecuencia de la depleción estriatal, en especial del putamen, asociado primariamente con el área motora suplementaria (AMS), áreas 4 y 6. Sin embargo, la causa de las alteraciones cognitivas en la EP no se conoce con seguridad, pero la dopamina probablemente representa un importante papel, pues los déficit cognitivos son similares a los de los pacientes con lesiones en la corteza prefrontal¹⁵¹. Por esto, los trastornos cognitivos se han asociado con una pérdida significativa de dopamina en los sistemas prefronto-caudado y mesolímbico-mesocortical¹⁵²:

- Sistema prefronto-caudado: Este sistema es de gran importancia en los aspectos cognitivos. Desde la corteza cerebral prefrontal existen proyecciones hacia el núcleo caudado, y la parte dorsal de la cabeza del núcleo caudado está conectada con la corteza prefrontal dorsolateral a través de los circuitos 'complejos' de los Núcleos Basales (NB)^{153,154}. La corteza prefrontal está implicada en las denominadas funciones ejecutivas¹⁵⁵. Existen evidencias, que apoyan una relación entre la disrupción estriato-frontal causada por la denervación dopaminérgica en el núcleo caudado y las alteraciones cognitivas frontales en la EP: la intoxicación por MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina), droga que destruye selectivamente las neuronas nigroestriatales dopaminérgicas, interfiere con la planificación y el control interno en animales tras una inyección experimental^{156,157}, como en humanos tras la administración accidental¹⁵⁸.

Estudios de los transportadores de la dopamina con SPECT apoyan la idea de que el estriado forma parte de una red neuronal que media las funciones cognitivas prefrontales¹⁵⁹. Se ha demostrado que el caudado, y no el putamen, se relaciona en pacientes con EP con la alteración en los tests neuropsicológicos que evalúan las funciones frontales^{160,161}. En tareas de planificación, el núcleo caudado en pacientes con EP no se activa, a

diferencia de un grupo control¹⁶². Sin embargo, un estudio con 18F-dopa no mostró relación entre las alteraciones cognitivas de la EP y la captación estriatal de F-dopa.

- Sistema mesolímbico-mesocortical: La vía dopaminérgica tegmental ventral se dirige a áreas límbicas y a la corteza prefrontal (circuito mesolímbico-mesocortical). Este circuito también parece tener un importante papel en las alteraciones no motoras de la EP (depresión, trastornos cognitivos y atencionales), pues las proyecciones dopaminérgicas de este sistema hacia la corteza frontal degeneran en la EP, lo que condiciona un déficit dopaminérgico frontal¹⁶³.

Así, la disfunción frontal observada en los pacientes con EP no demenciados puede ser el resultado de la disrupción de los circuitos complejos ya sea en el estriado, por la alteración de la vía dopaminérgica nigroestriatal, o en la corteza frontal, por la alteración del sistema dopaminérgico mesocortical¹⁶⁴.

A pesar de ser la hipótesis dopaminérgica una base sólida en el argumento de los trastornos cognitivos en la EP, el reemplazo con levo-dopa (LD) mejora sólo parcial y temporalmente las alteraciones cognitivas y, en apariencia, en un grado menor a la mejoría obtenida en los signos motores dopamino-dependientes¹⁶⁵.

Esto puede ser debido a que los cambios cognitivos, aunque quizá mediados por un mecanismo dopaminérgico, no responden totalmente a la LD por razones farmacodinámicas que no se conocen aún, o a que los cambios cognitivos se deban, al menos en parte, a lesiones en los sistemas no dopaminérgicos¹⁶⁶.

Estos síntomas pueden ser consecuencia del compromiso progresivo de otros sistemas neuronales ascendentes, como los sistemas colinérgico, noradrenérgico y serotoninérgico.

ESCALAS ÚTILES PARA LA VALORACIÓN DE LAS MANIFESTACIONES NEUROPSIQUIÁTRICAS EN LA EP

Existen escalas útiles para la valoración inicial y el seguimiento de los pacientes con EP que desarrollan manifestaciones psiquiátricas.

La escala UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale)⁹³, valora en cuatro apartados preguntas sobre la ideación, conducta y humor de los pacientes. El apartado 2 se dirige específicamente a valorar 'Trastornos del pensamiento' (con la gradación siguiente: 0 = ninguna alteración; 1 = sueños vívidos; 2 = alucinaciones "benignas" con conciencia de las mismas; 3 = alucinaciones o ilusiones ocasionales a frecuentes, sin conciencia de las mismas, que pueden interferir las actividades de la vida diaria; 4 = alucinaciones o ilusiones persistentes, o psicosis florida. Esta escala tiene valor orientador pero en ocasiones resultaría insuficiente cuando se evalúan tratamientos específicos para la psicosis asociada a la EP.

En un estudio realizado para valoración de conducta, razonamiento y emociones en pacientes con EP utilizando la parte 1 de la UPDRS y una entrevista estandarizada psiquiátrica³⁵, se evidenció que la sección mencionada de la UPDRS es una herramienta adecuada para detectar depresión y apatía, es sensible para detectar demencia si se utiliza combinada con el *minimal state examination* (MMSE)¹⁶⁷, pero presenta baja sensibilidad para detectar manifestaciones psicóticas. La entrevista estandarizada incluía el *Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID)*¹⁶⁸, el *Mini-Mental State Examination* (MMSE)¹⁶⁷, el *Clinical Dementia Rating* (CDR)¹⁶⁹, la escala de Depresión de Hamilton (HAM-D)¹⁷⁰, una escala de Apatía^{171,172} y la *Dementia Psychosis Scale* (DPS)¹⁷³.

Se dispone además de escalas como la *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS)¹⁷⁴, y el *Neuropsychiatric Inventory* (NPI) de Cummings¹⁷⁵. La escala BPRS consta de 18 ítems que valoran en siete grados de severidad: quejas somáticas, ansiedad, retraimiento emocional, desorganización conceptual, sentimientos de culpa, tensión, manierismos y posturas, grandiosidad, humor depresivo, hostilidad, suspicacia, conducta alucinatoria, enlentecimiento motor, falta de cooperación, contenido inusual del pensamiento, aplanamiento afectivo, excitación y desorientación. El NPI¹⁷⁵, es una escala dirigida a los cuidadores, de validez y fiabilidad establecidas, cuyos ítems también se han mostrado válidos en comparaciones transculturales y poblaciones hispánicas¹⁷⁶. El NPI contiene 12 subescalas dirigidas a gradar varios dominios psiquiátricos incluyendo delirio, alucinaciones, agitación, depresión, ansiedad, euforia, apatía, desinhibición, irritabilidad, conductas motoras

aberrantes, conducta nocturna y cambios en el apetito o comportamiento alimentario. La puntuación está basada en las conductas anormales presentes en el último mes. El NPI consta de un guión completamente detallado para estandarizar las entrevistas de todos los posibles evaluadores.

CONCLUSIONES

La prevalencia de las manifestaciones psiquiátricas en la EP es francamente superior a la presentada por la población general. Desafortunadamente y a pesar del impacto clínico y social de dichas manifestaciones psiquiátricas y otras manifestaciones no motoras en la EP, éstas tienden a ser sub-diagnosticadas y por ende sub-tratadas. El reconocimiento temprano de estas manifestaciones, la educación del paciente y cuidadores, y el uso racional de la medicación antiparkinsoniana y psiquiátrica son esenciales para el tratamiento. Las manifestaciones psiquiátricas en la EP probablemente resultan de una interacción de diversas variables, estadio de la enfermedad, edad del paciente, estado cognitivo, afectivo, medicación y factores ambientales. Las alteraciones del sueño (fragmentación, sueños vívidos, pesadillas, terrores nocturnos y las alteraciones del comportamiento de la fase REM) y las alucinaciones e ilusiones, no deben considerarse como trastornos independientes o benignos en la EP. Entre ellos existe una significativa asociación, ya manifiesta en diferentes estudios^{108,107,97}. El sustrato anatómico y neuroquímico de estos fenómenos, no está completamente dilucidado. Se suponen cambios dopaminérgicos y serotoninérgicos que involucran la sustancia nigra y el rafe dorsal respectivamente

que influyen en estos trastornos de conducta, aunque no se han delineado patrones consistentes¹⁷⁷. También cabe aclarar que los fenómenos psiquiátricos en la EP no son el simple efecto de la medicación antiparkinsoniana, sino que están asociados al proceso evolutivo de la enfermedad. Debe notarse la relación con la demencia por cuerpos de Lewy que cursa con frecuentes alucinaciones visuales, en ausencia de medicación dopaminérgica¹⁴⁷. Dado que estas manifestaciones conllevan un mayor riesgo de morbi-mortalidad en la EP¹⁷⁸, es importante llevar a cabo terapéuticas enérgicas, en búsqueda de una mejor calidad de vida para el paciente y su familia.

Se precisa mayor información de la que se dispone actualmente para conocer y dilucidar los procesos y así poder llevar a cabo mejores y más efectivos tratamientos en base a diagnósticos precisos.

Aunque las manifestaciones neuropsiquiátricas están asociadas en general, con mayor disfunción y discapacidad en la EP, se ha demostrado que los procesos comórbidos psicopatológicos en los pacientes con EP, tienen un impacto importante en diferentes niveles, incluyendo compromiso cognitivo y carga de cuidador. Es reconocido que las manifestaciones psiquiátricas en la EP presentan un impacto relevante en la sobrecarga del cuidador, siendo una de las principales causas de admisiones hospitalarias, internaciones domiciliarias, e institucionalización, aunque también es reconocido que las manifestaciones psiquiátricas no psicóticas, especialmente la depresión y la ansiedad, son una fuente importante adicional de morbilidad y carga del cuidador que contribuyen también a la necesidad de institucionalización ●

REFERENCIAS

- 1- Parkinson J. An Essay on the Shaking Palsy. London: Sherwood, Neeley and Jones; 1817
- 2- Charcot J-M. 1892: Leçon 5. De la paralysie agitante. In: Oeuvres Complètes, Vol. 1, pp. 155-189
- 3- Bureaux du Progrès Médical, Paris. In English: On paralysis agitans. In: Lectures on Diseases of the Nervous System, translated by G. Sigerson, pp. 105-127. H.C. Lea and Company, Philadelphia, 1879.
- 4- Jackson JA, Free GBM, Pike HV. The psychic manifestations in paralysis agitans. Arch Neurol. 1923; 10:680-684.
- 5- Aarsland D, Larsen JP, Goek Lim N, et al. Range of neuropsychiatric disturbances in patients with Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1999;67:492-6.
- 6- Charcot J-M, Vulpian A. De la paralysie agitante. Gaz Hebdomadaire Med Chir. 1861; 8:765-767; 1862;9:54-59.

- 7- Ball B, De l'insanité dans la paralysie agitante. *Encéphale J Mal Ment Nerv.* 1882; 2:22-32.
- 8- Parant V. La Paralysie agitante examinée comme cause de folie. *Rev. Méd Toulouse*, 1883; 17:266-280.
- 9- Wollenberg R. Paralysis agitans pp. 234-254. In: Nothnagel H, ed. *Specielle Pathologie und Therapie.* Wien: Alfred Holder; 1899.
- 10- Oppenheim H. *Textbook of Nervous Diseases.* Edinburgh: Otto Schulze and Company; 1911
- 11- Konig H. Zur psychopathologie der paralysis agitans. *Arch Psychiatr Nervenkrankheit*, 1912; 50:285-305.
- 12- Goetz CG, Bonduelle M, Gelfand T. *Charcot: Constructing Neurology.* Oxford University Press: New York, 1995.
- 13- Mjones H. Paralysis agitans. *Acta Psychiatr Neurol.* 1949; 54suppl: 1-195
- 14- Aarsland D, Cummings JL, Larsen JP. Neuropsychiatric differences between Parkinson's disease with dementia and Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001;16:184-191
- 15- Cummings JL, Darkins A, Mendez M, et al. Alzheimer's disease and Parkinson's disease: comparison of speech and language alterations. *Neurology* 1988;38:680-684
- 16- Koller WC. *Handbook of Parkinson's disease.* New York: Marcel Dekker; 1987. p. 132.
- 17- Brown RG, Marsden CD. Cognitive function in Parkinson's disease: from description to theory. *Trends Neurosci* 1990;13:21-9.
- 18- Aarsland D, Larsen J, Cummins J, et al. Prevalence and clinical correlates of psychotic symptoms in Parkinson disease: a community-based study. *Arch Neurol.* 1999; 56:595-601
- 19- Cummings JL. Depression and Parkinson's disease: a review. *Am J Psychiatry* 1992;149:443-54.
- 20- Pederzoli M, Girotti F, Scigliano G, et al. Ldopa long-term treatment in Parkinson's disease: age-related side effects. *Neurology* 1983; 33: 1518-22.
- 21- Castro-Garcia, Sesar Ignacio A, Ares Pensado E. Psychiatric complications of Parkinson's disease: their symptoms and treatment. *Rev Neurol* 2004;39:646-650
- 22- Leentjens AF. Depression in Parkinson's disease: conceptual issues and clinical challenges. *J Geriatr Psychiatr Neurol* 2004;17:120-6.
- 23- Marsh L, Williams JR, Rocco M, et al. Psychiatric comorbidities in patients with Parkinson disease and psychosis. *Neurology* 2004;63:293-300.
- 24- Rojo A, Aguilar M, Garolera MT, et al. Depression in Parkinson's disease: clinical correlates and outcome. *Parkinsonism Rel Disord* 2003;10:23-8.
- 25- Tandberg E, Larsen JP, Aarsland D, et al. Risk factors for depression in Parkinson disease. *Arch Neurol* 1997;54:625-30.
- 26- Leentjens AF, Lousberg R, Verhey FRJ. Markers for depression in Parkinson's disease. *Acta Psychiatr Scand* 2002;106:196-201
- 27- Aarsland D, Larsen J, Lim N. Range of Neuropsychiatric Disturbances in Patients With Parkinson's Disease. *Year Book of Psychiatry & Applied Mental Health.* 2001:341-342
- 28- Goetz CG, Pappert EJ, Blasocci LM. Intravenous levodopa in hallucinating Parkinson's disease patients: high dose challenge does not precipitate hallucinations. *Neurol* 1999; 52: 219-220
- 29- Holroyd S, Rabins PV, Finkelstein et al. Visual hallucinations in patients with macular degeneration. *Am J Psychiatry* 1992;149:1701-6
- 30- Bodis-Wollner I, Tagliati M. The visual system in Parkinson's disease. *Adv Neurol* 1993;60:390-394.
- 31- Bodis-Wollner I, Yahr MD. Measurement of visual evoked potentials in Parkinson's disease. *Brain* 1978;101:661-671
- 32- Holroyd S, Currie L, Wooten G. Prospective study of hallucinations and delusions in Parkinson's disease. *JNNP.* 2001;70:734-738.
- 33- Keenan RE. The Eaton collaborative study of levodopa therapy in parkinsonism: a summary. *Neurology* 1970;20:46-59.
- 34- Hubble JP. Management of behavioural symptoms in Parkinson's disease. In Koller WC, Paulson G, eds. *Therapy of Parkinson's disease.* New York: Marcel Dekker; 1995.501-11.
- 35- Starkstein SE, Merello M. The Unified Parkinson's Disease Rating Scale: Validation Study of the mentation, Behavior and Mood Section. *Mov Disord Int press.* 2007,
- 36- Starkstein SE, Preziosi TJ, Forrester AW, et al. Specificity of affective and autonomic symptoms of depression in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990; 53: 869-73.
- 38- Mayberg HS Solomon DH. Depression in Parkinson's disease: a biochemical and organic viewpoint. *Adv Neurol.*1995;65:49-60
- 39- Kostic VS, Filipovic SR, Lecic D, et al. Effect of age at onset on frequency of depression in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 1265-7

- 40- Starkstein SE, Petracca G, Chemerinski E, et al. Depression in classic versus akinetic-rigid Parkinson's disease. *Mov Disord* 1998; 13: 29-33.
- 41- Cummings JL. Neuropsychiatric complications of drug treatment of Parkinson's disease. In Huber SJ, Cummings JL, eds. *Parkinson's disease. Neurobehavioral aspects*. New York: Oxford University Press; 1992.313-27.
- 42- Starkstein SE, Merello M, Jorge R, et al. A validation Study of Depressive Síndromes in Parkinson's Disease. *AJP* in press. 2007
- 43- Mayeux R, Stern Y, Cote L, et al. Altered serotonin metabolism in depressed patients with Parkinson's disease. *Neurology* 1984; 34: 642-6.
- 44- Mayeux R, Stern Y, Williams JBW. Clinical and biochemical features of depression in Parkinson's disease. *Am J Psychiatry* 1986; 143: 756-9.
- 45- Marin R, Biedrzycki R, Firinciogullari S. Reliability and Validity of the Apathy Evaluation Scale *Psychiatry Research*, 38: 143-1 62
- 46- Pluck GC, Brown RG. Apathy in Parkinson's disease. *JNNP* 2002;73:636-642
- 47- Starkstein SE, Mayberg SE, Preziosi TJ, et al. Reliability, validity and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry* 1992;4:134-9.
- 48- Isella V, Melzi P, Grimaldi M, et al. Clinical, neuropsychological and morphometric correlates of apathy in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002;17:366-71.
- 49- Ringman JM, Diaz-Olavarrieta C, Rodriguez Y, et al. The prevalence and correlates of neuropsychiatric symptoms in a population with Parkinson's disease in Mexico. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 2002;15:99-105.
- 50- Levy ML, Cummings JL, Fairbanks LA, et al. Apathy is not depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1998;10:314-19.
- 51- Aarsland D, Litvan I, Larsen JP. Neuropsychiatric symptoms of patients with progressive supranuclear palsy and Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2001;13:42-9.
- 52- Marsh NV, Kersel DA, Havill JH, et al. Caregiver burden at 1 year following severe traumatic brain injury. *Brain Injury* 1998;12:1045-59.
- 53- Thomás P, Clement JP, Hazif-Thomás C, et al. Family, Alzheimer's disease and negative symptoms. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001;16:192-202
- 54- Fogel B. The significance of frontal system disorders for medical practice and health policy. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1994;6:358-70.
- 55- Krupp BH. Ethical considerations in apathy syndromes. *Psychiatr Ann* 1997;27:50-4.
- 56- Singer E. Social costs of Parkinson's disease. *J Chron Dis* 1973;26:243-54.
- 57- Isella V, Lurlaro S, Ferrarese C. Et al. Physical anhedonia in Parkinson's disease. *JNNP* 2003;74:1308-1311
- 58- Siemers ER, Shekhar A, Quaid K, et al. Anxiety and motor performance in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1993;8:501-6
- 59- Snaith P. Anhedonia: a neglected symptom of psychopathology. *Psychol Med* 1993;23:957-66.
- 60- Meredith GE, Totterdell S. Microcircuits in nucleus accumbens shell and core involved in cognition and reward. *Psychobiology* 1999;27:165-86.
- 61- Braak H, Braak E, Yilmazer D, et al. Nigral and extranigral pathology in Parkinson's disease. *J Neural Transm Suppl* 1995;46:15-31.
- 62- Joyce JN, Ryoo H, Gurevich EV, et al. Ventral striatal D3 receptors and Parkinson's disease. *Parkinsonism Rel Disord* 2001;7:225-30
- 63- Fibiger HC. The neurobiological substrates of depression in Parkinson's disease. *J Can Sci Neurol* 1984;11:105-7.
- 64- Goerent IK, Lawrence AD, Brooks DJ. Reward processing in the parkinsonian brain: an activation study using PET. *Parkinsonism Rel Disord* 1999;5:58.
- 65- Kuzis G, Sabe L, Tiberti C, et al. Neuropsychological correlates of apathy and depression in patients with dementia. *Neurology* 1999;52:1403-7.
- 66- Castellon SA, Hinkin CH, Wood S, et al. Apathy, depression, and cognitive performance in HIV-1 infection. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1998;10:320-9.
- 67- Czernecki V, Pillon B, Houeto JL. Et al. Does bilateral stimulation of the subthalamic nucleus aggravate apathy in Parkinson's disease? *JNNP*. 2005;76:775-779
- 68- Baron MS, Wichmann T, Ma D, et al. Effects of transient focal inactivation of the basal ganglia in parkinsonian primates. *J Neurosci* 2002;22:592-9.
- 69- Ardouin C, Pillon B, Peiffer E, et al. Bilateral subthalamic or pallidal stimulation for Parkinson's disease affects neither memory nor executive functions: a consecutive series of 62 patients. *Ann Neurol* 1999;46:217-23.
- 70- Pillon B, Ardouin C, Damier Ph, et al. Neuropsychological changes between "off" and "on" STN or

- Gpi stimulation in Parkinson's disease. *Neurology* 2000;55:411-18.
- 71- Jahanshahi M, Ardouin C, Brown RG, et al. The impact of deep brain stimulation on executive function in Parkinson's disease. *Brain* 2000;123:1142-54.
- 72- Bejjani BP, Damier P, Arnulf I, et al. Transient acute depression induced by high-frequency deep-brain stimulation. *New Eng J Med* 1999;340:1476-80.
- 73- Krack P, Kumar R, Ardouin C. Mirthful laughter induced by subthalamic nucleus stimulation. *Mov Disord* 2001;16:867-75.
- 74- Kulisevsky J, Berthier ML, Gironell A, et al. Secondary mania following subthalamic nucleus deep brain stimulation for the treatment of Parkinson's disease. *Neurology* 2001;56suppl 43: A49.
- 75- Houeto JL, Mesnage V, Mallet L, et al. Behavioral disorders, Parkinson's disease, and subthalamic stimulation. *JNNP* 2002;72:701-7.
- 76- Mallet L, Mesnage V, Houeto JL, et al. Compulsions, Parkinson's disease and stimulation. *Lancet* 2002;360:1302-4.
- 77- Funkiewiez A, Ardouin C, Krack P, et al. Acute psychotropic effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation and levodopa in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003;18:524-30.
- 78- Tre'panier LL, Kumar R, Lozano AM, et al. Neuropsychological outcome of Gpi pallidotomy and GPI or STN deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Brain Cogn* 2000;42:324-47.
- 79- Saint-Cyr JA, Tre'panier LL, Kumar R, et al. Neuropsychological consequences of chronic bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Brain* 2000;123:2091-108
- 80- Pillon B. Neuropsychological assessment for management of patients with deep brain stimulation. *Mov Disord* 2002;17:S116-22.
- 81- Menza MA, Robertson HD, Bonapace AS. Parkinson's disease and anxiety: Comorbidity with depression. *Biol Psychiatry* 1993;34:465-470.
- 82- Ballard C, Holmes C, McKeith I, et al. Psychiatric morbidity in dementia with Lewy bodies: a prospective clinical and neuropathological comparative study with Alzheimer's disease. *Am.J.Psychiatry* 1999;156:1039-1045
- 83- Benoit M, Robert PH, Staccini P, et al. One-year longitudinal evaluation of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. The REAL.FR Study. *J Nutr Health Aging* 2005;9:95-99.
- 84- Hirono N, Mori E, Imamura T, et al. Neuropsychiatric features in dementia with lewy bodies and Alzheimer's disease. *Brain & Nerve* 1998; 50: 45-49
- 85- Engelborghs S, Maertens K, Nagels G, et al. Neuropsychiatric symptoms of dementia: cross-sectional analysis from a prospective, longitudinal Belgian study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2005;20:1028-1037
- 86- Goodwin FK. Psychiatric side effects of levodopa in man. *JAMA* 1971;218: 1915-20.
- 87- Nissenbaum H, Quinn NP, Brown RG, et al. Mood swings associated with the 'on-off' phenomenon in Parkinson's disease. *Psychol Med* 1987; 17: 899-904.
- 88- Peyser CE, Naimark D, Zuniga R, et al. Psychoses in Parkinson's Disease. *Semrs in Clin Neuropsych.* 1998; 3: 41-50
- 89- Cummings JL. Behavioral complications of drug treatment of Parkinson's disease *J Am Geriatr Soc* 1991;39: 708-716.
- 90- Goetz CG, Wu J, Curgian LM. Hallucinations and sleep disorders in PD. Six-year prospective longitudinal study. *Neurology* 2005;64:81-86
- 91- Goetz CG, Stebbins GT. Mortality and hallucinations in nursing home patients with advanced Parkinson's disease. *Neurol* 1995;45:669-71.
- 92- Melamed E, Friedberg G, Zoldan J. Psychosis. Impact on the patient and family. *Neurol* 1999; 52: 16.
- 93- Fahn S, Elston RL and members of the UPDRS development committee. Unified Parkinson's Disease rating scale. In: Fahn S, Marsden CD, Goldstein M, Calne DB, editors. *Recent developments in Parkinson's disease. Vol 2.* New York: MacMillan, 1987:153-163.
- 94- Rabins PV. Psychopathology of Parkinson's disease. *Comprehensive Psych.* 1982;23:421-429.
- 95- Sanchez-Ramos JR, Ortoll R, Paulson GW. Visual hallucinations associated with Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1996; 53: 1265-1268.
- 96- Neuropsychiatric symptoms in patients with PD and dementia: Frequency, profile and associated caregiver stress. *JNNP.* 2007;78(1):2-3
- 97- Pappert EJ, Goetz CG, Niederman FG, et al. Sleep Fragmentation, and altered dream phenomena in PD. *Mov Disord* 1999; 14: 117-121.
- 98- Graham JM, Grunewald RA, Sagar HJ. Hallucinosi in idiopathic Parkinson's disease. *JNNP.*1997; 63:434-40

- 99- McKeith IG, Dickson DW. Consortium on DLB. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies. *Neurology* 2005; 65: 1863-72
- 100- Barnes J, David, A. Visual hallucinations in Parkinson's disease: a review and phenomenological survey. *JNNP* 2001;70:727-733.
- 101- Nagano O, Takauchi S, Nishitani H, et al. Hallucinatory symptoms in Parkinson's disease treatment with anti-parkinsonian drugs. *Clin Neurol* 1986; 26: 464-70.
- 102- Fénelon G, Mahieux F, Huon R, et al. Hallucinations in Parkinson's disease. Prevalence, phenomenology and risk factors. *Brain* 2000; 123:733-45.
- 103- Meco G, Bonifati V, Cusimano G, et al. Hallucinations in Parkinson's disease: neuropsychological study. *Ital J Neurol Sci* 1990;11:373-9.
- 104- Commella CL, Tanner CM, Ristanovic RK. Polysomnographic sleep measures in Parkinson's disease patients with treatment induced hallucinations. *Ann Neurol* 1993;34: 710.
- 105- Goetz, C; Vogel, C; Tanner, C. et al. Early dopaminergic drug-induced hallucinations in parkinsonian patients. *PhD Neurology* 1998;513:811-814
- 106- Moskovitz C, MOSES h, Klawans. Levodopa-induced psychosis: a kindling phenomenon. *Am J Psychiatry*. 1978;6:669-675.
- 107- Nausieda PA, Glantz R, Weber S, et al. Psychiatric complications of levodopa therapy of Parkinson's disease. *Adv Neurol* 1984; 40: 271-277.
- 108- Moskovitz C, Moses H, Klawans HL. Levodopa-induced psychosis: a kindling phenomenon. *Am J Psychiatry* 1978;135: 669-675.
- 109- Gillin JC, Post RM, Wyatt RJ, et al. REM inhibitory effect of L-DOPA infusion during human sleep. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1973;35:181-186.
- 110- Manford M, Andermann F. Review article. Complex visual hallucinations. Clinical and neurobiological insights. *Brain*, 1998; 121:1819-1840.
- 111- Manni R, Pacchetti C, Terzaghi M, et al. Hallucinations and sleep-wake cycle in PD: A 24-hour continuous polysomnographic study. *Neurol* 2002; 59:1979-1981.
- 112- Birkmayer W, Riederer P. Responsibility of extrastriatal areas for the appearance of psychotic symptoms. *J Neural Transm* 1975;37:175-182.
- 113- Boeve BF, Silber MH, Parisi JE, et al. Synucleinopathy pathology and REM sleep behavior disorder plus dementia or parkinsonism. *Neurology*. 2003. 8;61:40-5
- 114- Boeve B, Silver M, Ferman T, et al. Association of REM sleep behavior disorder and neurodegenerative disease may reflect an underlying synucleinopathy. *Mov Disorders* 2001;16:622-630
- 115- Kuzuhara S. Drug-induced psychotic symptoms in Parkinson's disease. Problems, management and dilemma. *J Neurol* 2001; 248:28-31.
- 116- Celesia GG, Barr AN. Psychosis and other psychiatric manifestations of levodopa therapy. *Arch Neurol* 1970;23:193-200.
- 117- Romito L, Scerrati M, Contarino MF, et al. Long-term follow up of subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *Neurol*;2002: 546-1550
- 118- Kulisevsky J, Berthier ML, Gironell A, et al. Mania following deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Neurology* 2002; 59:1421-1424
- 119- Kulisevsky J, Berthier ML, Pujol J. Hemiballismus and secondary manía following a right thalamic infarction. *Neurology* 1993;43:1422-1424.
- 120- Cummings JL, Mendez MF. Secondary manía with focal cerebrovascular lesions. *Am J Psychiatry* 1984;141:1084-1087.
- 121- Kulisevsky J, Avila A, Berthier ML. Bipolar affective disorder and unilateral parkinsonism after brainstem infarction. *Mov Disord* 1995; 10:799-802.
- 122- Swerdlow NR, Koob GF. Dopamine, schizophrenia, manía, and depression: toward a unified hypothesis of corticostriatopallido- thalamic function. *Behav Brain Sci* 1987; 10:197-245.
- 123- Ashby P. What does stimulation in the brain actually do? *Prog Neurol Surg* 2000; 15:236-245.
- 124- Romito L, Scerrati M, Contarino MF, et al. Long-term follow up of subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *Neurol*;2002: 546-1550
- 125- Volkmann J., Allert N, Voges J, et al. Safety and efficacy of pallidal or subthalamic nucleus stimulation in advanced PD. *Neurol* 2001; 56: 548-551.
- 126- Molina JA, Sainz-Artiga MJ, Fraile A, et al. Pathologic gambling in Parkinson's disease: a behavioral manifestation of pharmacologic treatment? *Mov Disord* 2000; 15: 869-72.
- 127- Gschwandtner U, Aston J, Renaud S, Fuhr P. Pathologic gambling in patients with Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 2001;24:170-2.
- 128- Hoehn MM. The natural history of Parkinson's disease in the pre-levodopa and post-levodopa eras. *Neurol Clin* 1992;10:331- 339
- 129- Giovanonni G, O'Sullivan JD, Turner K, et al. Hedonistic Homeostatic Disregulation in patients

with Parkinson's disease on dopaminergic replacement therapies. *JNNP* 2000;68:423-428

- 130- Quinn NP, Toone B, Lang AE, et al. Dopa dose-dependent sexual deviation. *Br J Psychiatry* 1983; 142: 296-8.
- 131- Vogel HP, Schiffter R. Hypersexuality—a complication of dopaminergic therapy in Parkinson's disease. *Pharmacopsychiatria* 1983;16: 107-10.
- 132- Priebe S. Levodopa dependence: a case report. *Pharmacopsychiatria* 1984; 17: 109-10.
- 133- Nausieda PA. Sinemet "abusers". *Clin Neuropharmacol* 1985; 8: 318-27.
- 134- Tack E, De Cuypere G, Jannes C, Remouchamps A. Levodopa addiction: a case study. *Acta Psychiatr Scand* 1988; 78: 356-60.
- 135- Uitti RJ, Tanner CM, Rajput AH, et al. Hypersexuality with antiparkinsonian therapy. *Clin Neuropharmacol* 1989; 12: 375-83.
- 136- Soyka M, Huppert D. L-dopa abuse in a patient with former alcoholism. *Br J Addict* 1992; 87: 117-18.
- 137- Weinman E, Ruskin PE. Levodopa dependence and hypersexuality in an older Parkinson's disease patient. *Am J Geriatr Psychiatr* 1995; 3: 81-83.
- 138- Spigset O, von Scheele C. Levodopa dependence and abuse in Parkinson's disease. *Pharmacotherapy* 1997; 17: 1027-30.
- 139- Courty E, Durif F, Zenut M, et al. Psychiatric and sexual disorders induced by apomorphine in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 1997; 20: 140-47.
- 140- Merims D, Galili-Mosberg R, Melamed E. Is there addiction to levodopa in patients with Parkinson's disease? *Mov Disord* 2000; 15: 1014-16.
- 141- Serrano-Duenas M. Chronic dopaminergic drug addiction and pathologic gambling in patients with Parkinson's disease: presentation of four cases. *German J Psychiatry* 2002; 5: 62-66
- 142- Driver-Dunckley E, Samanta J, Stacy M. Pathological gambling associated with dopamine agonist therapy in Parkinson's disease. *Neurology* 2003; 61: 422-23.
- 143- Burguera JA, García-Reboll L, Martínez-Agullo E. Disfunción sexual en la enfermedad de Parkinson. *Neurología* 1994;9:178-81.
- 144- Factor SA, Molho ES, Podskalny GD, et al. Parkinson's disease: drug-induced psychiatric states. In: Weiner WJ, Lang AE, eds. *Behavioral Neurology of Movement Disorders: Advances in Neurology*. Vol 65. New York, NY: Raven Press, 1995:115-138.
- 145- Sagar HJ. Clinicopathological heterogeneity and non-dopaminergic influences on behavior in Parkinson's disease. In: Stern GM, ed. *Parkinson's Disease: Advances in Neurology*, Lippincot Williams & Wilkins, Philadelphia 1999; 409-417.
- 146- Nakano Y, Hirano A. Parkinson's disease: neuron loss in the nucleus basalis without concomitant Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1984; 15: 415-418.
- 147- Perry RH, Jaros EB, Irving D, et al. What is the neuropathological basis of dementia associated with Lewy bodies? In: Perry RH, McKeith IG, Perry EK, eds. *Dementia With Lewy Bodies*. Cambridge, England: Cambridge University Press; 1996: 212-223.
- 148- Cummings JL. Managing psychosis in patients with Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1999;340:801-803.
- 149- Mega MS, Cummings JL, Fiorello T, Gornbein T. The spectrum of behavioral changes in Alzheimer's disease. *Neurol* 1996; 46:130-135.
- 150- Melamed E, Zoldan J, Friedberg G, et al. Involvement of serotonin in clinical features of Parkinson's disease and complications of L-dopa therapy. *Adv Neurol* 1996; 69:545-550.
- 151- Kulisevsky J, García-Sánchez C, Berthier ML, et al. Chronic effects of dopaminergic replacement on cognitive function in Parkinson's disease: a two-year follow-up study of previously untreated patients. *Mov Disord* 2000; 15:613-626.
- 152- Wolters EC, Francot CMJE. Mental dysfunction in Parkinson's disease. *Parkinsonism Related Disord* 1998; 4:107-112.
- 153- Alexander GE, De Long MR, Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci* 1986; 9:357-381.
- 154- Cummings, JL. Frontal-subcortical circuits and human behavior Review. *Arch Neurol* 1993;50:873-880.
- 155- Goldman-Rakic PS. Cellular and circuit basis of working memory in prefrontal cortex of nonhuman primates. *Progr Brain Res* 1990;85:325-336.
- 156- Taylor AE, Saint-Cyr JA, Lang AE. Frontal lobe dysfunction in Parkinson's disease: The cortical focus of neostriatal outflow. *Brain* 1986; 109:845-883.
- 157- Slovin H, Abeles M, Vaadia E, et al. Frontal cognitive impairments and saccadic deficits in low-

- dose MTPT-treated monkeys. *J Neurophysiol* 1999; 81:858-874.
- 158- Stern Y, Langston JW. Intellectual changes in patients with MPTP-induced parkinsonism. *Neurology* 1985; 35:1506-1509.
- 159- Muller U, Wachter T, Barthel H, et al. Striatal 123beta-CIT SPECT and prefrontal cognitive functions in Parkinson's disease. *J Neural Transmission* 2000;107:303-319.
- 160- Marie RM, Barre L, Dupuy B, et al. Relationships between striatal dopamine denervation and frontal executive tests in Parkinson's disease. *Neurosci Lett* 1999; 260:77-80.
- 161- Rinne JO, Portin R, Ruottinen H, et al. Cognitive impairment and the brain dopaminergic system in Parkinson's disease: 18F] fluorodopa positron emission tomographic study. *Arch of Neurology* 2000; 57:470-475.
- 162- Dagher A, Owen AM, Boecker H, et al. The role of the striatum and hippocampus in planning: a PET activation study in Parkinson's disease. *Brain* 2001;124:1020-1032.
- 163- Resnick B, Zimmerman SI, Magaziner J, et al. Use of the apathy evaluation scale as a measure of motivation in elderly people. *Rehabil Nurs* 1998;23:141-7.
- 164- Agid Y, Javoy-Agid F, Ruberg M. Biochemistry of neurotransmitters in Parkinson's disease. In: *Movement Disorders 2* Marsden CD, Fahn S, eds, 1987; pp.166-230. London: Butterworths
- 165- Kulisevsky J. Role of dopamine in learning and memory: implications for the treatment of cognitive dysfunction in patients with Parkinson's disease. *Drugs Aging* 2000;16:365-379.
- 166- Dubois B, Pillon B. Cognitive deficits in Parkinson's disease. *J Neurol* 1997; 244:2-8.
- 167- Folstein MS, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-Mental State" A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*. 1975;12:189-198
- 168- Spitzer RL, Williams JB, Gibbon M, et al. The Structured Clinical Interview for DSM-III-R SCID. I: History, rationale, and Description. *Archives of General Psychiatry* 1992;49:624-629 ,
- 169- Huges CP, Berg L, Danziger WL, et al. A new clinical scale for the staging of dementia. *British Journal of Psychiatry*. 1982;140:566-572
- 170- Hamilton M. A rating scale for depresión. *JNNP*. 1960;23:56-62
- 171- Starkstein SE, Migliorelli R, Manes F, et al. The prevalence and clinical correlates of apathy and irritability in Alzheimer's disease. *European Journal of Neurology* 1995;2:540-546
- 172- Starkstein SE, Petracca G, Chemerinski E, et al. Sindromic validity of apathy in alzheimer disease. *American Journal of Psychiatry*. 2001;158:872-
- 173- Migliorelli R, Petracca G, Teson A, Sabe L, Leiguarda R, Starkstein SE. Neuropsychiatric and Neuropsychological correlates of delusions in Alzheimer disease. *Psychological Medicine* 1995;25:505-513.
- 174- Overall JE, Gorham DR. Introduction – the Brief Psychiatric Rating Scale BPRS: recent developments. *Psychopharmacol Bull* 1988;21:97-99.
- 175- Cummings JL, Mega M, Gray K, et al. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* 1994; 44: 2308-2314.
- 176- Diaz-Olavarrieta C, Cummings JL, Velazquez J, et al. Neuropsychiatric manifestations of multiple sclerosis. *J Neuropsych Clin Neurosci* 1999;11:51-57.
- 177- Steriade M, Mc Carley RW. *Brainstem control of wakefulness and sleep*. New York, NY Plenum Press, 1990.
- 178- Goetz CG, Stebbins GT. Risk factor for nursing home placement in advanced Parkinson's disease. *Neurol* 1993;43:2227-2229.
- 179- Kulisevsky J, Eliana Roldan Gerschcovich, MD Hallucinations and sleep disturbances in Parkinson's disease. *Neurology* 2004;63:S28-S30
- 180- Pereira do Prado RC, Reis Barbosa E. Depression in Parkinson's disease: study of 60 cases. *Arq. Neuropsiquiatr*. vol.63 no.3b São Paulo Sept. 2005
- 181- Miyoshi K, Ueki A, Nagano O. Management of psychiatric symptoms of Parkinson's disease *Eur Neurol* 1996;1:49:58