

CONGRESO VIRTUAL DE NEUROPSICOLOGÍA

SIMPOSIO: NEUROPSIQUIATRÍA

Editores: P. Moreno, L. Paul

Trastornos neuropsiquiátricos en la enfermedad de Parkinson

E. Noé-Sebastián, P. Irimia-Sieira, E. Pomares-Arias, E. Martínez-Vila, M.^aR. Luquin-Piudo

NEUROPSYCHIATRIC DISORDERS IN PARKINSON'S DISEASE

Summary. Objective. This paper reviews the main neuropsychiatric disorders associated with Parkinson's disease (PD) and describes the neuropathological hypothesis proposed to explain these symptoms. Development. This disease is usually associated with neuropsychiatric complications such as depression, anxiety and apathy. Besides, psychiatric symptoms are one of the most common side effects of antiparkinsonian drug-therapy. Conclusions. Depression is the most frequent emotional disorder reported in patients with PD. Up to 20% of parkinsonian patients meet DSM-IV criteria for major depressive episode and another 20% for dysthymia, while the prevalence of depression in normal aged population is about 2-8%. The relationship between PD and depression has not been fully established. Some investigators have suggested that depressive symptoms in PD are causally related to the underlying neuropathological process, affecting predominantly serotonergic and dopaminergic pathways. Alternatively, depression in PD may represent a normal reaction to the progressive physical impairment induced by the disease. Otherwise, up to 20% of parkinsonian patients present levodopa-induced psychiatric complications. Visual hallucinations are the commonest, but delusions, confusional states, sexual disorders and sleep disorders have also been described. Serotonine and dopamine have been implicated in the neuropathological basis of these disorders. [REV NEUROL 2001; 32: 676-81]

Key words. Neuropsychiatric disorders. Parkinson's disease.

INTRODUCCIÓN

Frecuentemente, la enfermedad de Parkinson (EP) se complica con una amplia variedad de trastornos neuropsiquiátricos que incluyen, entre otros, la depresión, la ansiedad y la apatía. Además, los pacientes con EP pueden presentar complicaciones psiquiátricas como efecto secundario de los fármacos utilizados en el tratamiento de la enfermedad. Las más frecuentes son: alucinaciones, delusiones, trastornos del estado de ánimo, ansiedad, cuadros confusionales y alteraciones de la conducta sexual [1].

TRASTORNOS NEUROPSIQUIÁTRICOS RELACIONADOS CON LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

Depresión

La depresión es el síntoma psicopatológico no cognitivo más frecuente de cuantos aparecen en la EP. Aunque la prevalencia de la depresión en la EP varía entre un 12 [2] y un 90% según los estudios, de manera global se aceptan los datos de Gotham et al [3] y Cumming et al [4], quienes, en una revisión de 14 estudios, encontraron que prácticamente el 50% de los pacientes con EP presentan síntomas depresivos y la mitad de los casos cumplen criterios de episodio depresivo mayor según la clasificación DSM-IV.

El perfil clínico de la depresión en la EP incluye síntomas típicos, como la pérdida de interés por las relaciones sociales,

familiares e interpersonales, junto a otros más atípicos, como la coexistencia de un grado elevado de crisis de pánico y trastornos por ansiedad, en ocasiones acompañados de un sentimiento de infravaloración y cuadros psicóticos [5]. Cummings [6], en un estudio de 40 pacientes con EP, encontró que el 90% de los enfermos presentaban síntomas depresivos que, aproximadamente en la mitad de los casos, se acompañaban de ansiedad y apatía, en un tercio de los mismos aparecía euforia, irritabilidad, desinhibición, y en menor frecuencia alucinaciones o conductas motoras aberrantes.

Diversos estudios han demostrado una correlación positiva entre la intensidad de síntomas depresivos y el grado de alteración cognitiva. Tandberg et al [7] encontraron que en pacientes con EP y una puntuación en el minexamen cognitivo (*Mini-Mental State Examination*, MMSE) mayor de 20 la incidencia de episodios depresivos mayores era del 3,6% y ascendía a un 25,6% en pacientes con una puntuación en el MMSE inferior a 20. Starkstein et al [8] estudiaron los casos de 105 pacientes con EP y hallaron que la gravedad de la depresión es uno de los factores que mejor se correlaciona con el grado de deterioro cognitivo. Otros estudios han demostrado una relación más específica entre depresión y alteración en pruebas ejecutivas frontales y de memoria como la escala de memoria de Wechsler o algunas pruebas de la escala de inteligencia de Wechsler para adultos revisada (WAIS-R, del inglés *Wechsler Adults Intelligence Scale*) [9-11]. Estos hallazgos son apoyados por la reducción de flujo y metabolismo cerebral en córtex frontal inferior, temporal y núcleo caudado, descrito en pacientes con EP y depresión [12].

Trastorno por ansiedad

Hasta un 40% de los pacientes con EP pueden presentar síntomas compatibles con el diagnóstico DSM-IV de trastorno por ansiedad, relacionado o no a cuadros depresivos [13]. Esta cifra supera con mucho los porcentajes de cuadros similares encontrados en la población general y en otras enfermedades crónicas. Además, la

Recibido: 31.01.00. Recibido en versión revisada: 16.05.00. Aceptado: 16.05.00.

Departamento de Neurología. Clínica Universitaria de Navarra. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra. Pamplona, España.

Correspondencia: Dr. Eduardo Martínez Vila. Departamento de Neurología. Clínica Universitaria de Navarra. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra. Pfo XII, 36. E-31008 Pamplona. E-mail: emartinezv@unav.es

© 2001, REVISTA DE NEUROLOGÍA

intensidad de la ansiedad no se correlaciona con el grado de gravedad de la enfermedad, lo que indica que la ansiedad no es simplemente una reacción ante la incapacidad funcional que genera la enfermedad.

Fisiopatología

Se ha sugerido que la presencia de síntomas depresivos en la EP puede ser reactiva a la cronicidad de una enfermedad que progresivamente empeora la situación física de los pacientes. Gotham et al [3] encontraron porcentajes similares de síntomas depresivos, medidos con diferentes escalas, en pacientes con EP y en sujetos con otras enfermedades crónicas e incapacitantes, y en los cuales además eran similares las características del cuadro depresivo. Paralelamente, los cuadros de ansiedad aparecen con frecuencia durante los períodos *off* y su intensidad se correlaciona con el empeoramiento de la función motora y la duración de la enfermedad, lo que sugiere que al menos parte de estos síntomas puedan ser reactivos a la progresiva incapacidad física que el paciente experimenta a lo largo de la evolución de la enfermedad [14].

Por el contrario, algunos autores han demostrado que la frecuencia de síntomas ansioso-depresivos es similar en pacientes tratados y, por tanto, con menor grado de incapacidad, que en los no tratados o en pacientes *de novo*, en los que el efecto de la cronicidad o incapacidad funcional es poco importante. Otros autores han demostrado que la intensidad de los síntomas depresivos sólo se correlaciona moderadamente con la intensidad de los síntomas motores o el grado de incapacidad física, o con otras variables como la edad, la gravedad de los síntomas o los años de evolución de la enfermedad [3,8].

Incluso si consideramos la depresión en la EP como un proceso endógeno, probablemente su base fisiopatológica sea multifactorial. Por un lado, se ha vinculado a un defecto en la modulación dopaminérgica de los circuitos orbitofrontal-estriatal, mesocortical y mesolímbico, ya que en pacientes con EP y depresión se ha descrito una pérdida de terminales dopaminérgicas en el área tegmental ventral (ATV) y una disminución de dopamina en la corteza límbica y el núcleo *accumbens* [15]. Otros datos que apoyan esta hipótesis serían la mejoría de los síntomas ansioso-depresivos tras tratamiento dopaminérgico [16] y la disminución en los niveles plasmáticos de ácido homovalínico, un metabolito de la dopamina, descrita en estos mismos pacientes [15].

Recientemente, Litvan et al [17] han demostrado que en los pacientes con parálisis supranuclear progresiva (PSP) predominan las conductas hipoactivas (apatía en un 82%), mientras que los pacientes con enfermedad de Huntington presentan una conducta hiperactiva (agitación en un 45%, irritabilidad en un 38% y ansiedad en un 34%); ello sugiere que estos síntomas podrían estar producidos por una hipoactivación o hiperactivación del circuito que une el estriado con la corteza orbitofrontal respectivamente.

Es probable que otros núcleos subcorticales también participen en la patogenia de los trastornos neuropsiquiátricos existentes en la EP. Chan-Palay et al [18] demostraron en pacientes con EP y depresión una importante pérdida neuronal que abarcaba la región caudal del *locus coeruleus* con relación a pacientes con esta enfermedad no deprimidos, lo que implica que el sistema noradrenérgico podría desempeñar un papel muy importante en la etiología de la depresión en esta entidad. Finalmente, la buena respuesta que la depresión relacionada con la EP tiene al tratamiento con inhibidores de la monoamina oxidasa, antidepressivos tricíclicos y, especialmente, con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina [19] sugiere la participación serotoninérgica en la gé-

nesis de estos síntomas. Esta hipótesis puede sustentarse por la mayor pérdida de neuronas serotoninérgicas de los núcleos del rafe en pacientes con EP y depresión frente a enfermos sin síntomas depresivos [20], así como por la concentración menor de ácido 5-hidroindolacético (metabolito de la serotonina) existente en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con EP y depresión frente a enfermos con esta entidad pero sin depresión y sujetos control [21]. Por otro lado, Mayberg et al [12] sugieren una hipótesis mixta dopaminérgica-serotoninérgica en el origen de la depresión en la EP. La degeneración del ATV y con ella del sistema mesocorticolímbico descrita en pacientes con EP y depresión generaría una disfunción del área orbitofrontal, la cual es la principal fuente de información de los núcleos serotoninérgicos del rafe mesencefálico. La alteración funcional de estas áreas corticales provocaría secundariamente una disfunción de los núcleos serotoninérgicos troncoencefálicos.

TRASTORNOS NEUROPSIQUIÁTRICOS RELACIONADOS CON EL TRATAMIENTO

Tratamiento dopaminérgico

La incidencia de complicaciones psiquiátricas inducidas por la levodopa varía según publicaciones entre un 10 y un 50% [22,23] con una media aproximada del 20%; dichas complicaciones ocupan el tercer lugar entre las inducidas por este fármaco después de los trastornos gastrointestinales y las discinesias [24].

Aunque en general estas manifestaciones suelen presentarse después de varios años de tratamiento, en algunos casos pueden ocurrir a los pocos días de haberse iniciado, fundamentalmente en aquellos pacientes con alteraciones psiquiátricas previas. No obstante, la presencia de alucinaciones o delusiones previas al inicio del tratamiento con agentes dopaminérgicos es extremadamente rara en la EP y debe hacernos cuestionar el diagnóstico de esta enfermedad [25].

Todos los fármacos utilizados en el tratamiento de los síntomas motores de la EP pueden provocar trastornos neuropsiquiátricos. Entre ellos, quizás los agonistas de receptores dopaminérgicos son los que con mayor frecuencia los producen, aunque no existen estudios comparativos bien diseñados que hayan estudiado la frecuencia de estos trastornos en relación con el tipo de tratamiento [1].

Trastornos psicóticos

Aproximadamente un 20% de los pacientes con EP tratados con levodopa presentan, a lo largo de la evolución de la enfermedad, al menos un episodio psicótico agudo reversible caracterizado por ideas delirantes y alucinaciones [25,26].

– *Alucinaciones.* Las alucinaciones son percepciones sensoriales subjetivas que ocurren sin estimulación del órgano sensorial relevante. Las alucinaciones deben distinguirse de las ilusiones en las que existe un estímulo externo percibido incorrectamente. Las alucinaciones visuales son el efecto secundario neuropsiquiátrico más frecuentemente observado en el tratamiento de la EP [27]. Estas pueden ser inducidas por cualquier tipo de fármaco antiparkinsoniano, entre ellos los anticolinérgicos, amantadina, selegilina, levodopa, agonistas de los receptores dopaminérgicos e incluso los inhibidores de la catecol-ortometil-transferasa (COMT) [28]. En las series publicadas, la frecuencia de alucinaciones en pacientes con EP varía entre un 4-38%, con una media aproximada de un 30% y con tendencia a aparecer más frecuente-

mente en los pacientes que reciben dosis elevadas de los distintos fármacos [1,26,29,30].

Las alucinaciones pueden ser formadas o poco estructuradas, e implican a cualquiera de los sentidos. En pacientes con EP en tratamiento, las alucinaciones visuales aisladas son el tipo más habitual, con una frecuencia de presentación aproximada de un 30%, frente a un 3% de alucinaciones auditivas y un 1% del tipo táctil [27]. En general, suelen presentarse dentro de un cuadro en el que la capacidad de atención y contacto con el entorno están preservados y más raramente dentro de un cuadro de delirio [25]. Las alucinaciones visuales típicas suelen ser más frecuentes durante la noche, precedidas o acompañadas por pesadillas, sueños vivos u otros trastornos del sueño [31]. Suelen repetirse durante varias noches de manera estereotipada para cada paciente y generalmente incluyen formas de personas familiares, insectos o animales domésticos, a las que muchos enfermos llegan a acostumbrarse. La edad avanzada, la presencia de deterioro cognitivo o síntomas depresivos, la politerapia, el incremento de las dosis y la duración del tratamiento antiparkinsoniano son factores de riesgo claramente relacionados con el desarrollo de alucinaciones a lo largo de la evolución de la enfermedad [32].

- *Delusiones.* Las delusiones son falsas creencias basadas en interpretaciones incorrectas de la realidad externa. Se mantienen a pesar de existir una evidencia contraria y no son aceptadas de manera ordinaria por otros miembros del entorno o cultura del individuo que las sufre. De manera similar a lo que ocurre con las alucinaciones, las delusiones se han descrito en relación con todo tipo de fármacos antiparkinsonianos, especialmente en pacientes que reciben dosis altas de cualquiera de ellos [32]. La frecuencia de aparición de las delusiones varía de un 3 a un 17%, con una media cercana al un 10%, y con frecuencia se presentan en ausencia de un cuadro confusional o de delirio. Los pacientes de mayor edad y los que presentan alteraciones cognitivas son particularmente susceptibles para el desarrollo de delusiones [23].

Es muy raro que las delusiones vinculadas al tratamiento con fármacos dopaminérgicos aparezcan antes de dos años de iniciado el tratamiento y frecuentemente se alternan o preceden de sueños vivos, pesadillas o alucinaciones visuales [32,33]. En general, estas delusiones son complejas, bien estructuradas y elaboradas, y con frecuencia apoyadas por datos observacionales. Habitualmente suelen ser de contenido persecutorio y acompañarse de temores a ser herido, atacado, envenenado, filmado o grabado, pero también son frecuentes las de contenido erotomaniaco, de grandiosidad o de referencia [27].

Trastornos afectivos

- *Manía, hipomanía y euforia.* El tratamiento antiparkinsoniano puede producir un aumento del estado anímico en algunos pacientes. Estos cambios de comportamiento varían desde la simple euforia acompañada de sensación de bienestar, hasta cuadros más complejos de manía con hiperactividad, ideas de grandeza, fuga de ideas, descenso de la necesidad de sueño, aumento de la libido y conductas de riesgo [23,32]. Por ejemplo, Spigset et al [34] publicaron el caso de dos pacientes con EP que aumentaron el consumo de levodopa con el objeto de incrementar su euforia y Maricle et al [16] encontraron un aumento del estado anímico y una reducción de la ansiedad en un grupo de pacientes con EP tratados con levodopa frente a

placebo. La frecuencia de aparición de estos cuadros es muy variable. Celesia y Barr [23] observaron síntomas eufóricos en un 10% de los pacientes con EP tratados con levodopa, mientras que Goodwin et al [35], en una revisión de 908 pacientes EP en levodopaterapia, encontraron hipomanía en ocho casos (1,5%), fundamentalmente en aquellos sujetos con historia previa de manía. Posteriormente, otros autores han descrito una frecuencia similar de estados hipomaniacos en pacientes en tratamiento con agonistas dopaminérgicos [36,37].

- *Trastornos de ansiedad.* La frecuencia de cuadros de ansiedad relacionados con el tratamiento dopaminérgico es variable. Entre los diferentes agentes utilizados en el tratamiento de la EP, la selegilina y la pergolida parecen ser los que con mayor frecuencia producen estos trastornos, y se alcanzan cifras de hasta un 20% frente a una frecuencia del 9% en los pacientes en levodopaterapia [37,38].

El cuadro clínico completo incluye nerviosismo, irritabilidad, desconfianza y sensación de desastre inminente relacionado con síntomas clínicos como palpitaciones, hiperventilación e insomnio [23]. La aparición de estos síntomas es independiente de la existencia de un cuadro ansioso con anterioridad al inicio del tratamiento, pero parece claro que en caso de estar presente el tratamiento dopaminérgico exacerba la intensidad de dichos síntomas [2].

Además de los cuadros de ansiedad son frecuentes los estados de agitación, ataques de pánico, trastornos fóbicos o cuadros obsesivo-compulsivos. Por lo general, todos estos episodios tienden a presentarse en pacientes con larga evolución de la enfermedad, en tratamiento prolongado con levodopa y frecuentemente durante períodos *off* [1].

Trastornos de la conducta sexual

Los pacientes con EP pueden experimentar un incremento en el interés y potencia sexual al inicio del tratamiento con agentes dopaminérgicos. En muchos casos, esta mejoría en la función sexual representa la vuelta a la actividad sexual normal que coincide con la mejoría de la función motora [32]; no obstante, en algunos pacientes –según las series desde el 1% [35,39] al 13% [40]– el aumento de la libido alcanza proporciones patológicas y provoca cuadros de hipersexualidad. Entre los casos publicados de respuestas sexuales anómalas en pacientes con EP tratados con levodopa se ha descrito desde un incremento en el número de relaciones sexuales maritales hasta conductas de masturbación, relaciones sexuales extramatrimoniales e incluso cuadros de pedofilia, parafilia, voyeurismo, sadomasoquismo o exhibicionismo [6,41]. Por regla general, estos cuadros aparecen con mayor frecuencia en pacientes varones, con una EP de inicio precoz y con predisposición a una conducta anómala previa [42]. Aunque la mayoría de casos parecen relacionarse directamente con el tratamiento con levodopa, se han descrito casos similares con el resto de fármacos, entre ellos la pergolida, bromocriptina, selegilina y amantadina [43].

Cuadros confusionales

Aproximadamente entre un 5 y un 25% de los pacientes tratados con levodopa presentan cuadros confusionales, delirantes, con afectación de la atención y lenguaje incoherente. La frecuencia es mayor en sujetos que toman agonistas dopaminérgicos con alta potencia ergótica, como bromocriptina o pergolida, y en aquellos que además presentan demencia o reciben tratamiento anticolinérgico de forma concomitante [27]. En el estudio de De Smet et

al [44], hasta un 93% de los pacientes con EP y demencia tratados con fármacos anticolinérgicos presentaron cuadros confusionales, mientras que en los enfermos en levodopaterapia la cifra alcanzaba el 46%.

Trastornos del sueño

Los trastornos del sueño son comunes en pacientes con EP con complicaciones psiquiátricas y en muchos casos pueden preceder y advertir el desarrollo posterior de alucinaciones o delusiones [31]. Con frecuencia, sobre todo los pacientes que llevan varios años en tratamiento con levodopa en altas dosis, refieren ensoñaciones, pesadillas o terrores nocturnos y en muchos casos existe una progresión de estos problemas nocturnos hacia cuadros psicóticos diurnos [1,27,28]. Estudios polisomnográficos realizados a pacientes con complicaciones psiquiátricas han demostrado una disminución significativa del grado de eficacia del sueño, así como una reducción del tiempo total y del porcentaje de sueño REM (*Rapid Eyes Movement*) en relación con pacientes que no presentan tales trastornos [45]. En este sentido, se conoce que el tratamiento crónico con levodopa disminuye el sueño profundo, produce fragmentación del sueño con despertares frecuentes e incluso insomnio hasta en un 25% de los pacientes tratados [22].

Tratamiento anticolinérgico

Al igual que los fármacos dopaminérgicos, los anticolinérgicos se han relacionado con un amplio número de complicaciones neuropsiquiátricas o neuropsicológicas [44,46]. El síndrome anticolinérgico completo incluye pupilas dilatadas y no reactivas, visión borrosa, rubor facial, retención urinaria, sequedad de piel y mucosas, problemas de memoria, delirio, delusiones, alucinaciones y fluctuación del nivel de conciencia.

Los cuadros psicóticos producidos por agentes anticolinérgicos pueden distinguirse de los producidos por el tratamiento con agentes dopaminérgicos. Las alucinaciones suelen ser más amenazantes y ocurrir junto a un cuadro delirante en el que la alteración del nivel de conciencia y la atención dificultan que el paciente recuerde la experiencia alucinatoria. Además, las delusiones o alucinaciones suelen ser más simples, menos formadas y acompañarse de alucinaciones de otras modalidades sensitivas [47].

Fisiopatología

El hecho de que muchos pacientes tratados con agonistas dopaminérgicos o levodopa jamás presenten estas complicaciones neuropsiquiátricas, unido a que en muchos estudios no existen diferencias en dosis diarias totales de estos fármacos entre pacientes con y sin estos síntomas, sugiere que la presencia de cuadros psicóticos es el reflejo de una compleja interacción entre el fármaco y el paciente.

Aunque el substrato neuroquímico y neuropatológico de los trastornos psicóticos en la EP no está aclarado, se han implicado fundamentalmente mecanismos dopaminérgicos y serotoninérgicos. La hipótesis dopaminérgica sugiere que la psicosis está generada por una excesiva estimulación dopaminérgica de los receptores dopaminérgicos postsinápticos hipersensibles localizados en los circuitos mesocortical y mesolímbico [33,47].

Neuropatológicamente, Strick et al [48,49] atribuyen las alucinaciones visuales que aparecen tras lesiones corticales, talámicas y mesencefálicas, a la alteración del circuito que une la sustancia *nigra* (SN) y el núcleo subtalámico (NST) con el tálamo y la

corteza inferotemporal encargada de procesar el material visuoespacial. Estos autores proponen un mecanismo similar para las alucinaciones visuales inducidas por la levodopa en la EP. Tras el aporte exógeno de levodopa, ésta produciría un efecto inhibitorio sobre la sustancia *nigra pars reticulata* (SNpr) a través de los circuitos previamente descritos. La pérdida de la inhibición de la SNpr sobre los núcleos talámicos produciría la liberación de las proyecciones talamocorticales (córtex inferotemporal), cuya estimulación excesiva se ha visto implicada en la génesis de las alucinaciones visuales.

El hecho de que los inhibidores de la recaptación de la serotonina puedan inducir cuadros psicóticos [50] y que estos desaparezcan con neurolépticos atípicos como la clozapina, olanzapina u odansetrón [40], los cuales poseen propiedades antiserotoninérgicas, sugiere que los síntomas psicóticos pueden ser el producto de una estimulación de los sistemas de neurotransmisión serotoninérgicos [51]. Existen numerosas interacciones entre las neuronas dopaminérgicas y serotoninérgicas, por ejemplo, la enzima descarboxilasa de aminoácidos aromáticos (ADCC) se encarga de la transformación de 5-hidroxitriptofano a serotonina en las terminales serotoninérgicas y de levodopa a dopamina en las dopaminérgicas. En estudios experimentales, se ha demostrado que un exceso de dopamina producida tras la administración de levodopa exógena es capaz de desviar la vía de la ADCC hacia la formación de serotonina e inducir la liberación de ésta desde sus terminales. El tratamiento crónico con levodopa provocaría un descenso de los niveles de serotonina, lo que conduciría a una hipersensibilización de los receptores serotoninérgicos postsinápticos, cuya estimulación, fruto de esta liberación masiva y no fisiológica de serotonina, podría provocar cuadros psicóticos.

La presencia precoz de fluctuaciones motoras y cuadros psicóticos en pacientes con EP en los cinco primeros años después del diagnóstico ha llevado a Graham et al [51] a suponer un mecanismo dopaminérgico en el origen de dichos síntomas. Por el contrario, la presencia de niveles altos de síntomas depresivos, en los que se ha implicado al sistema serotoninérgico, en pacientes con EP y cuadros psicóticos de aparición más tardía (más de cinco años después del diagnóstico) ha conducido a los mismos autores a hipotetizar un mecanismo preferentemente serotoninérgico en el origen de los síntomas psicóticos en este grupo de pacientes.

Finalmente, algunos estudios han demostrado un aumento de los niveles de 5-hidroxitriptamina y noradrenalina en la región caudal de la SN, núcleos del rafe, núcleo rojo y globo pálido de pacientes con delusiones, mientras que los niveles estriatales de dopamina, noradrenalina y 5-hidroxitriptamina eran similares en pacientes con y sin delusiones. De acuerdo con estos datos, los autores sugieren que las alteraciones de noradrenalina y 5-hidroxitriptamina en regiones extraestriatales serían los responsables de la aparición de los cuadros psicóticos [52].

En cuanto a los cuadros no psicóticos, uno de los efectos más conocidos de la levodopa es la activación psicomotora, relacionada con su capacidad de incrementar los niveles de catecolaminas y sus metabolitos en áreas cerebrales relacionadas con funciones psicomotoras, vegetativas y emocionales, cuya activación produce cuadros de agitación, ansiedad, ataques de pánico o cuadros obsesivo-compulsivos [1]. La disminución en la prolactina sérica, producida por el tratamiento con fármacos dopaminérgicos, se ha considerado como precipitante de las alteraciones en la conducta sexual previamente descritas [43].

BIBLIOGRAFÍA

1. Castro-García A. Complicaciones psiquiátricas de L-dopa: fisiopatología y tratamiento. *Rev Neurol* 1997; 25 (Supl 2): S157-62.
2. Rondot P, De Recondo J, Coignet A, Ziegler M. Mental disorders in Parkinson's disease after treatment with L-DOPA. *Adv Neurol* 1984; 40: 259-69.
3. Gotham AM, Brown RG, Marsden CD. Depression in Parkinson's disease: a quantitative and qualitative analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986; 49: 381-9.
4. Cummings JL. Depression and Parkinson's disease: a review. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 443-54.
5. Schiffer RB, Kurlan R, Rubin A, Boer S. Evidence for atypical depression in Parkinson's disease. *Am J Psychiatry* 1988; 145: 1020-2.
6. Cummings JL. Depression in neurologic disorders: characteristics and relationship to other neuropsychiatric symptoms. In Cummings JL, ed. *Depression in neurologic disease*. Education Program Syllabus. Minneapolis: American Academy of Neurology; 1998. p. 15-28.
7. Tandberg E, Larsen JP, Aarsland D, Cummings JL. The occurrence of depression in Parkinson's disease. A community-based study. *Arch Neurol* 1996; 53: 175-9.
8. Starkstein SE, Mayberg HS, Leiguarda R, Preziosi TJ, Robinson RG. A prospective longitudinal study of depression, cognitive decline, and physical impairments in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 377-82.
9. Taylor AE, Saint-Cyr JA, Lang AE. Idiopathic Parkinson's disease: revised concepts of cognitive and affective status. *Can J Neurol Sci* 1988; 15: 106-13.
10. Starkstein SE, Preziosi TJ, Berthier ML, Bolduc PL, Mayberg HS, Robinson RG. Depression and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Brain* 1989; 112: 1141-53.
11. Troster AI, Paolo AM, Lyons KE, Glatt SL, Hubble JP, Koller WC. The influence of depression on cognition in Parkinson's disease: a pattern of impairment distinguishable from Alzheimer's disease. *Neurology* 1995; 45: 672-6.
12. Mayberg HS, Starkstein SE, Sadzot B, Preziosi T, Andrezejewski PL, Dannals RF, et al. Selective hypometabolism in the inferior frontal lobe in depressed patients with Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1990; 28: 57-64.
13. Stein MB, Heuser IJ, Juncos JL, Uhde TW. Anxiety disorders in patients with Parkinson's disease. *Am J Psychiatry* 1990; 47: 217-20.
14. Siemers ER, Shekhar A, Quid K, Dickson H. Anxiety and motor performance in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1993; 8: 501-6.
15. Roy-Byrne PP, Uhde TW, Sack DA, Linnoila M, Post RM. Plasma HVA and anxiety in patients with panic disorder. *Biol Psychiatry* 1986; 21: 849-53.
16. Maricle RA, Nutt JG, Valentine RJ, Carter JH. Dose-response relationship of levodopa with mood and anxiety in fluctuating Parkinson's disease: a double-blind, placebo-controlled study. *Neurology* 1995; 45: 1757-60.
17. Litvan I, Paulsen JS, Mega MS, Cummings JL. Neuropsychiatric assessment of patients with hyperkinetic and hypokinetic movement disorders. [Published erratum appears in *Arch Neurol* 1998; 55: 1591]. *Arch Neurol* 1998; 55: 1313-19.
18. Chan-Palay V, Asan E. Alterations in catecholamine neurons of the locus coeruleus in senile dementia of the Alzheimer type and in Parkinson's disease with and without dementia and depression. *J Comp Neurol* 1989; 287: 373-92.
19. Hauser RA, Zesiewicz TA. Sertraline for the treatment of depression in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1997; 12: 756-9.
20. Paulus W, Jellinger K. The neuropathologic basis of different clinical subgroups of Parkinson's disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 1991; 50: 743-55.
21. Sano M, Stern Y, Williams J, Cote L, Rosenstein R, Mayeux R. Co-existing dementia and depression in Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1989; 46: 1284-6.
22. Jenkins RB, Groh RH. Mental symptoms in Parkinsonian patients treated with L-dopa. *Lancet* 1970; 2: 177-9.
23. Ceesia GG, Barr AN. Psychosis and other psychiatric manifestations of levodopa therapy. *Arch Neurol* 1970; 23: 193-200.
24. Keenan RE. The Eaton Collaborative Study of Levodopa Therapy in Parkinsonism: a summary. *Neurology* 1970; 20: 46-59.
25. Saint-Cyr JA, Taylor AE, Lang AE. Neuropsychological and psychiatric side effects in the treatment of Parkinson's disease. *Neurology* 1993; 43 (Suppl): S47-52.
26. Sánchez-Ramos JR, Ortoll R, Paulson GW. Visual hallucinations associated with Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1996; 53: 1265-8.
27. Cummings JL. Management of hallucinations and delusions in Parkinson's disease. In Cummings JL, ed. *Managing behavioral problems in Parkinson's disease*. Education Program Syllabus. Minneapolis: American Academy of Neurology; 1998. p. 1-11.
28. Alberca R, Moreno A, Serrano V, Garzón F. Alteraciones mentales cognitivas y no cognitivas en la enfermedad de Parkinson. En Alberca R, Ochoa JJ, eds. *Pautas actuales en el tratamiento médico y quirúrgico de la enfermedad de Parkinson*. Barcelona: Inter-Congrés; 1995. p. 221-37.
29. Inzelberg R, Kipervasser S, Korczyn AD. Auditory hallucinations in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 533-5.
30. Meco G, Bonifati V, Cusimano G, Fabrizio E, Vanacore N. Hallucinations in Parkinson's disease: neuropsychological study. *Ital J Neurol Sci* 1990; 11: 373-9.
31. Nausieda PA, Weiner WJ, Kaplan LR, Weber S, Klawans HL. Sleep disruption in the course of chronic levodopa therapy: an early feature of the levodopa psychosis. *Clin Neuropharmacol* 1982; 5: 183-94.
32. Cummings JL. Behavioral complications of drug treatment of Parkinson's disease. *J Am Geriatr Soc* 1991; 39: 708-16.
33. Moskowitz C, Moses H, Klawans HL. Levodopa-induced psychosis: a kindling phenomenon. *Am J Psychiatry* 1978; 135: 669-75.
34. Spigset O, Von Scheele C. Levodopa dependence and abuse in Parkinson's disease. *Pharmacotherapy* 1997; 17: 1027-30.
35. Goodwin FK. Psychiatric side effects of levodopa in man. *JAMA* 1971; 218: 1915-20.
36. Jouvret R, Abensour P, Bonnet AM, Widlocher D, Agid Y, Lhermitte F. Antiparkinsonian and antidepressant effects of high doses of bromocriptine. An independent comparison. *J Affect Disord* 1983; 5: 141-5.
37. Lang AE, Quinn N, Brincat S, Marsden CD, Parkes JD. Pergolide in late-stage Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1982; 12: 243-7.
38. Yahr MD, Mendoza MR, Moros D, Bergmann KJ. Treatment of Parkinson's disease in early and late phases. Use of pharmacological agents with special reference to deprenyl (selegiline). *Acta Neurol Scand* 1983; 95: 95-102.
39. Lesser RP, Fahn S, Snider SR, Cote LJ, Isgreen WP, Barrett RE. Analysis of the clinical problems in parkinsonism and the complications of long-term levodopa therapy. *Neurology* 1979; 29: 1253-60.
40. Wolters E, Tuynman-Qua HG. [Dopaminomimetic psychosis: the role of atypical neuroleptics]. En Alberca R, Ochoa JJ, eds. *Pautas actuales en el tratamiento médico y quirúrgico de la enfermedad de Parkinson*. Barcelona: Inter-Congrés; 1995. p. 257-70.
41. Kulisevsky J. Tratamiento de los trastornos urinarios y sexuales en la enfermedad de Parkinson. En Alberca R, Ochoa JJ, eds. *Pautas actuales en el tratamiento médico y quirúrgico de la enfermedad de Parkinson*. Barcelona: Inter-Congrés; 1995. p. 209-18.
42. Quinn NP, Toone B, Lang AE, Marsden CD, Parkes JD. Dopa dose-dependent sexual deviation. *Br J Psychiatry* 1983; 142: 296-8.
43. Uitti RJ, Tanner CM, Rajput AH, Goetz CG, Klawans HL, Thiessen B. Hypersexuality with antiparkinsonian therapy. *Clin Neuropharmacol* 1989; 12: 375-83.
44. De Smet Y, Ruberg M, Serdaru M, Dubois B, Lhermitte F, Agid Y. Confusion, dementia and anticholinergics in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1982; 45: 1161-4.
45. Comella CL, Tanner CM, Ristanovic RK. Polysomnographic sleep measures in Parkinson's disease patients with treatment-induced hallucinations. *Ann Neurol* 1993; 34: 710-4.
46. Dubois B, Pillon B, Lhermitte F, Agid Y. Cholinergic deficiency and frontal dysfunction in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1990; 28: 117-21.
47. Goetz CG, Tanner CM, Klawans HL. Pharmacology of hallucinations induced by long-term drug therapy. *Am J Psychiatry* 1982; 139: 494-7.
48. Strick PL. Basal ganglia and cerebellar loops with the cerebral cortex: motor and cognitive components. In Strick PL, ed. *Atypical parkinsonian disorders*. Education Programme Syllabus. Minneapolis: American Academy of Neurology; 1998. p. 5-29.
49. Middleton FA, Strick PL. The temporal lobe is a target of output from the basal ganglia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93: 8683-7.
50. Lauterbach EC. Serotonin re-uptake inhibitors, paranoia, and the ventral basal ganglia. *Clin Neuropharmacol* 1991; 14: 547-5.
51. Graham JM, Grunewald RA, Sagar HJ. Hallucinations in idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 63: 434-40.
52. Birkmayer W, Riederer P. Responsibility of extrastriatal areas for the appearance of psychotic symptoms (clinical and biochemical human post-mortem findings). *J Neural Transm* 1975; 37: 175-82.

TRASTORNOS NEUROPSIQUIÁTRICOS EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

Resumen. Objetivo. Este trabajo resume los principales síntomas neuropsiquiátricos relacionados con la enfermedad de Parkinson (EP) y profundiza en los mecanismos fisiopatológicos, propuestos hasta la fecha, para explicar dichos síntomas. Desarrollo. Con frecuencia, la EP se complica con una amplia variedad de trastornos neuropsiquiátricos que incluyen, entre otros, la depresión, la ansiedad y la apatía. Además, los pacientes con EP pueden presentar complicaciones psiquiátricas como efecto secundario de los fármacos utilizados en el tratamiento de la enfermedad. Conclusiones. La depresión es el síntoma psicopatológico no cognitivo más frecuente de cuantos aparecen en la EP, pues alcanza prácticamente al 50% de los pacientes con esta entidad. La aparición de síntomas depresivos parece relacionarse con factores exógenos, como la progresiva incapacidad motora que limita las actividades cotidianas de los pacientes, y con factores endógenos que probablemente incluyen alteraciones en los sistemas de neurotransmisión dopaminérgico, noradrenérgico y serotoninérgico. Aproximadamente el 20% de los pacientes con EP presentan complicaciones psiquiátricas inducidas por la levodopa. Las alucinaciones visuales son el efecto secundario neuropsiquiátrico observado en mayor frecuencia en el tratamiento de la EP. También se han descrito, entre otros, delusiones, trastornos afectivos, trastornos de la conducta sexual, cuadros confusionales y trastornos del sueño. Aunque el substrato neuroquímico y neuropatológico de estos trastornos no está aclarado, fundamentalmente han sido implicados mecanismos dopaminérgicos y serotoninérgicos. [REV NEUROL 2001; 32: 676-81]

Palabras clave. Enfermedad de Parkinson. Trastornos neuropsiquiátricos.

PERTURBAÇÕES NEUROPSIQUIÁTRICAS NA DOENÇA DE PARKINSON

Resumo. Objectivo. Este trabalho resume os principais sintomas neuropsiquiátricos relacionados com a doença de Parkinson (DP) e aprofunda os mecanismos fisiopatológicos, propostos até à data, para explicar os referidos sintomas. Desenvolvimento. Frequentemente, a DP complica-se com uma ampla variedade de perturbações neuropsiquiátricas que incluem, entre outros, a depressão, a ansiedade e a apatia. Além disso, os doentes com DP podem apresentar complicações psiquiátricas, como efeito secundário dos fármacos utilizados no tratamento da doença. Conclusões. A depressão é o sintoma psicopatológico não cognitivo mais frequente que aparece na DP, pois afecta praticamente 50% dos doentes com esta entidade. O aparecimento de sintomas depressivos parece estar relacionado com factores exógenos, como a progressiva incapacidade motora que limita as actividades quotidianas dos doentes, e com factores endógenos que provavelmente incluem alterações dos sistemas de neurotransmissão dopaminérgico, noradrenérgico e serotoninérgico. Aproximadamente 20% dos doentes com DP apresentam complicações psiquiátricas induzidas pelo levodopa. As alucinações visuais são o efeito secundário, observado com maior frequência, no tratamento da DP. Também foram descritos, entre outros, delusões, perturbações afectivas, perturbações de conduta sexual, quadros confusionais e perturbações do sono. Embora o substrato neuroquímico e neuropatológico destas perturbações não tenha sido esclarecido, foram implicados fundamentalmente mecanismos dopaminérgicos e serotoninérgicos. [REV NEUROL 2001; 32: 676-81]

Palavras chave. Doença de parkinson. Perturbações neuropsiquiátricas.