



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO DE FIN DE GRADO

Antipsicóticos en la Enfermedad de Parkinson

Antipsychotics in Parkinson's Disease

Autora: D.^a Sandra Pérez Salas

Director: D. Álvaro Díaz Martínez

Santander, Junio 2017

Resumen/palabras clave	2
Abstract/key words	2
1. Introducción	3
1.1. Metodología	3
1.2. Objetivo del trabajo.....	4
2. Enfermedad de Parkinson	4
2.1. Consideraciones generales.....	4
2.2. Manifestaciones clínicas.....	4
2.3. Fisiopatología.....	5
2.4. Tratamiento	7
2.4.1. Estadios iniciales.....	7
2.4.2. Estadios avanzados	8
3. Antipsicóticos	9
3.1. Antipsicóticos típicos.....	11
3.2. Antipsicóticos atípicos	13
4. Psicosis y Enfermedad de Parkinson	15
4.1. Repercusión	16
4.2. Los síntomas psicóticos como proceso continuo	16
4.3. <i>Insight</i>	17
4.4. Diagnóstico de Psicosis asociada a Enfermedad de Parkinson	17
4.5. Evaluación.....	18
4.6. Prevalencia	19
4.7. Factores de riesgo.....	20
4.7.1. Agonistas dopaminérgicos	21
4.8. Síntomas psicóticos	21
4.8.1. Alucinaciones.....	21
4.8.2. Delirios.....	22
5. Tratamiento de la Psicosis asociada a Enfermedad de Parkinson	22
5.1. Antipsicóticos en la Psicosis asociada a Enfermedad de Parkinson.....	23
5.2. Aumento de la mortalidad	26
6. Conclusiones.....	26
7. Bibliografía.....	28
8. Anexos	31

Resumen | La Enfermedad de Parkinson (EP) se caracteriza clínicamente, además de por sus síntomas motores clásicos, por otros no motores como los psicóticos, que afectan gravemente a su calidad de vida aumentando la morbimortalidad. La Psicosis asociada a la Enfermedad de Parkinson (PEP) tiene una prevalencia muy alta (aproximadamente la mitad de estos pacientes lo presenta durante su vida), siendo lo más común las alucinaciones visuales. No se conoce con exactitud la etiología, pero se piensa que puede deberse al uso de fármacos antiparkinsonianos, a la presencia de enfermedad por cuerpos de Lewy subyacente, o a una combinación de ambos. El principal problema está en el tratamiento, debido al mecanismo opuesto entre los antiparkinsonianos (dopaminérgicos) y antipsicóticos (antidopaminérgicos), por lo que hay que tratar de utilizar antipsicóticos que no empeoren la función motora que ya se encuentra deteriorada. La base del tratamiento consiste en reducir los antiparkinsonianos cuando sea posible y utilizar antipsicóticos atípicos, que presentan menos efectos extrapiramidales que los típicos. Según la evidencia científica, la clozapina es el mejor antipsicótico, pero debido al estrecho control que requiere por sus graves efectos adversos, el más utilizado en la práctica clínica es la quetiapina.

Palabras clave: Enfermedad de Parkinson, psicosis, alucinaciones visuales y antipsicóticos.

Abstract | Parkinson's disease (PD) is clinically characterized, in addition to its classic motor symptoms, by other non-motors such as psychotic symptoms, which severely affect their quality of life increasing morbimortality. Parkinson's Disease Psychosis (PDP) has a very high prevalence (approximately half of these patients present it during their lifetime), being visual hallucinations the most common. The etiology is not exactly known, but it is thought to be due to the use of antiparkinsonian drugs, the presence of underlying Lewy body disease, or a combination of both. The main problem is the treatment, due to the opposite mechanism between antiparkinsonian (dopaminergic) and antipsychotic (antidopaminergic), so it is necessary to try to use antipsychotics that do not worsen motor function that is already deteriorated. The basis of treatment is to reduce antiparkinsonians when possible and to use atypical antipsychotics, which have less extrapyramidal effects than typical ones. According to scientific evidence, clozapine is the best antipsychotic, but because of the narrow control it requires due to its serious adverse effects, quetiapine is the most widely used in clinical practice.

Keywords: Parkinson's Disease, psychosis, visual hallucinations and antipsychotics.

1. Introducción

La Enfermedad de Parkinson (EP) es un proceso neurodegenerativo complejo de aparición en la edad adulta. Constituye la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente, solo por detrás de la demencia tipo Alzheimer ¹. Según un informe de la *Global Declaration for Parkinson's Disease (Declaración global para la enfermedad de Parkinson)* del año 2004, se estima que existen en torno a 150.000 afectados en España y 6'3 millones en el mundo ².

Hasta hace muy pocos años, los síntomas psicóticos que aparecían en muchos enfermos de Parkinson no se incluían como propios de la enfermedad. Actualmente, ya se reconocen como propios, siendo su prevalencia alta. El problema ahora radica en el tratamiento, ya que los resultados de los primeros estudios se han empezado a conocer hace poco tiempo y existe aún mucho desconocimiento sobre el tema. El principal dilema es el mecanismo opuesto de los fármacos para tratar la EP (dopaminérgicos) y la psicosis (antidopaminérgicos); por tanto, lo que se pretende es encontrar un antipsicótico que no empeore la función motora que ya de por sí está deteriorada en estos pacientes.

Para abordar el tema, hemos dividido nuestra revisión en varios apartados. Primero, hablaremos de la EP, de sus manifestaciones clínicas, fisiopatología y tratamiento. A continuación, explicaremos el mecanismo por el que ejercen su efecto los fármacos antipsicóticos, distinguiendo los dos grupos principales (típicos y atípicos), así como sus principales efectos adversos. El siguiente apartado tratará de la Psicosis asociada a la Enfermedad de Parkinson (PEP), donde explicaremos entre otras cosas la repercusión que tiene, cómo diagnosticarlo y evaluarlo, su prevalencia y los principales síntomas psicóticos que aparecen. Posteriormente, expondremos lo que se conoce actualmente sobre el tratamiento de la PEP, centrándonos en el abordaje con fármacos antipsicóticos. Finalmente, haremos un repaso de las conclusiones obtenidas durante la revisión.

1.1. Metodología

Para la realización de este Trabajo de Fin de Grado de Medicina, se han consultado las bases de datos online PubMed y UpToDate, así como libros de texto del campo de la Medicina y otros recursos de Internet. A partir de estas fuentes, se han seleccionado los artículos y capítulos más actualizados y que más se ajustan al tema que vamos a tratar, eliminando la información obsoleta, desactualizada y/o sin base científica. Posteriormente, se ha realizado una lectura y estudio de todos ellos para seleccionar la información más relevante, y así poder realizar una síntesis y llegar a una conclusión sobre el tema que abordaremos.

La redacción del trabajo se ha realizado con la aplicación Microsoft Office Word 2013. Por otro lado, para la gestión de las referencias bibliográficas se han utilizado las aplicaciones Mendeley Desktop y Microsoft Office Word 2013, siguiendo las reglas de citación bibliográfica disponibles en la página web de la Universidad de Cantabria (estilo Vancouver).

1.2. Objetivo del trabajo

El objetivo del trabajo “Antipsicóticos en la Enfermedad de Parkinson” consiste en realizar una revisión de la literatura actual sobre el tratamiento farmacológico de los síntomas psicóticos en los enfermos de Parkinson, comparando los beneficios y efectos adversos de los antipsicóticos típicos y atípicos.

2. Enfermedad de Parkinson

2.1. Consideraciones generales

Esta enfermedad como la entendemos actualmente, fue descrita por el cirujano James Parkinson en su monografía “*An Essay on the Shaking Palsy*” (“*Un Ensayo sobre la Parálisis Agitante*”, en Inglaterra año 1817), donde describe con claridad los síntomas de la enfermedad que hoy en día lleva su epónimo³. De esta forma, integró en un único trastorno manifestaciones que hasta entonces eran consideradas diferentes entidades. Posteriormente, el neurólogo francés Charcot le dio el nombre de Enfermedad de Parkinson.

La EP afecta más frecuentemente a hombres, y su pico de incidencia está en torno a los 60 años (aunque también existen formas precoces y juveniles). Su curso es crónico y progresivo, ya que los síntomas van empeorando a medida que avanza la enfermedad. No obstante, los síntomas pueden variar de un paciente a otro, por lo que cada caso debe ser tratado de forma individualizada².

La causa subyacente de la enfermedad se considera que es una combinación de factores ambientales y genéticos, aunque se desconoce la etiología exacta. A pesar de que la mayoría de los casos son esporádicos, un 5-10% son formas familiares, lo que apoya la implicación genética en la enfermedad.

El diagnóstico de sospecha es clínico y por el momento no se dispone de marcadores biológicos específicos para la enfermedad. La RM craneal y el DaTSCAN se emplean para apoyar el diagnóstico de EP y poder excluir otros parkinsonismos¹.

2.2. Manifestaciones clínicas

Clásicamente, la EP ha sido considerada un trastorno del movimiento caracterizado por acinesia/bradicinesia, temblor de reposo, rigidez e inestabilidad postural (*figura 1*). Cuando el comienzo de la enfermedad es asimétrico o unilateral, el temblor es de reposo y hay una buena respuesta al tratamiento con levodopa, consideramos que se trata de una EP idiopática, que es de la que vamos a hablar. Por lo tanto, estas características permiten distinguirla de otros parkinsonismos, como son los atípicos (parálisis supranuclear progresiva, atrofia multisistémica o enfermedad por cuerpos de Lewy) o los secundarios (parkinsonismo farmacológico o vascular)⁴.

No obstante, en los últimos años se han empezado a reconocer otros síntomas de naturaleza no motora como la psicosis, el deterioro cognitivo, la fatiga, la depresión o la

somnolencia diurna como propios de la enfermedad, debido a su elevada frecuencia de aparición y el impacto que suponen en la calidad de vida de estos pacientes ¹.

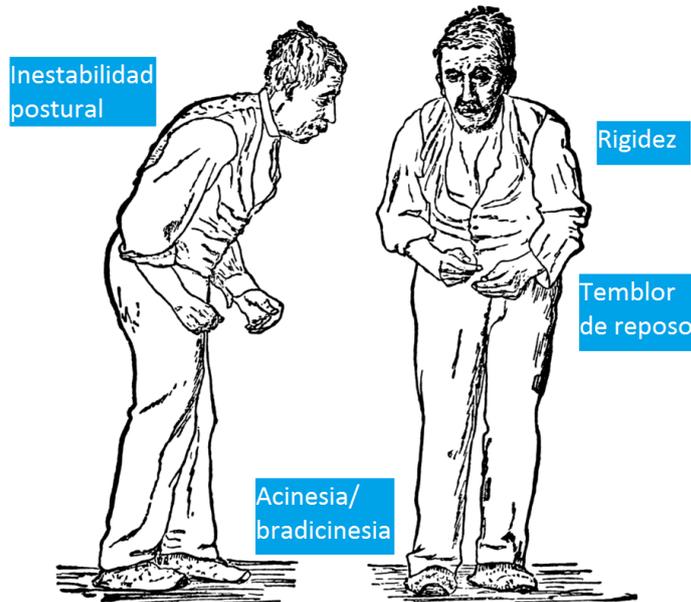


Figura 1. Síntomas clásicos en un paciente con Enfermedad de Parkinson ("A Manual of Diseases of the Nervous System", William Richard Gowers, 1886). Modificado de (5).

De forma general, estos síntomas pueden deberse a la enfermedad misma o ser consecuencia del tratamiento empleado. Sin embargo, actualmente continúan siendo poco reconocidos y escasamente tratados. Esto se debe por una parte a que los médicos que tratan a estos pacientes no le prestan la atención adecuada en muchos casos a las manifestaciones psiquiátricas, o cuando lo hacen no son capaces de tratarlas correctamente. Por otro lado, también se debe a factores propios del paciente como incapacidad física, problemas de transporte, localización geográfica, edad, poco conocimiento de los síntomas y tratamiento de las enfermedades mentales y falta de confianza en los médicos ⁶. A día de hoy, existen pocos ensayos controlados aleatorizados sobre el tratamiento de estos síntomas no motores ⁷. En estos momentos, la evidencia científica apoya la clozapina como el antipsicótico más eficaz para el tratamiento de la PEP, pero este punto lo desarrollaremos más adelante en nuestra revisión.

2.3. Fisiopatología

La base fisiopatológica de la EP es la disfunción del sistema de los ganglios basales (GB) como consecuencia de la depleción de dopamina. Las manifestaciones clínicas típicas aparecen a partir de la pérdida de un 70% de la dopamina del SNC ².

Los GB son núcleos subcorticales que incluyen el cuerpo estriado (caudado y putamen), globo pálido externo e interno, núcleo rojo, núcleo subtalámico, sustancia negra pars compacta, sustancia negra pars reticulata y núcleos ventral lateral y anterior del tálamo. El estriado es el elemento receptor de los GB, y sobre él convergen aferencias de casi todas las áreas de la corteza cerebral de una manera ordenada topográficamente. Sus

Referencias van hacia el globo pálido y a la sustancia negra, que constituyen el elemento eferente de los GB. Estas referencias se encaminan hacia los núcleos ventral lateral y ventral anterior del tálamo, a través de los cuales los GB devuelven la información hacia la corteza cerebral. De esta manera, se establecen diversos circuitos funcionales entre corteza-GB-tálamo-corteza, alguno de los cuales pueden considerarse principales y otros subsidiarios para modular los primeros. La porción dorsolateral de los GB constituye el circuito motor, proyectando sobre el córtex motor primario y área motora suplementaria ⁸.

La sustancia negra compacta ventral proyecta terminaciones dopaminérgicas al putamen, mientras que la porción dorsolateral lo hace al caudado. El área tegmental se proyecta hacia la región frontobasal y septal (núcleo acumbens). Estos núcleos proporcionan la práctica totalidad de la síntesis fisiológica y de las proyecciones subcorticales de dopamina, por lo que su lesión produce un gran déficit de la misma en el SNC ¹.

La estimulación dopaminérgica ejerce un efecto excitador sobre los receptores D₁ de la vía directa estriado-pálido interno, mientras que es inhibitoria de los receptores D₂ de la vía indirecta estriado- pálido externo- núcleo subtalámico- pálido interno. El resultado final del déficit dopaminérgico nigroestriado es una gran hiperactividad del núcleo subtalámico y del pálido interno, lo que tiene un efecto inhibitorio talamocortical responsable de la acinesia (figura 2). Esto se relaciona con la falta de activación del área motora suplementaria, que tiene la facultad de desencadenar movimientos secuenciales y repetidos mediados por claves internas.

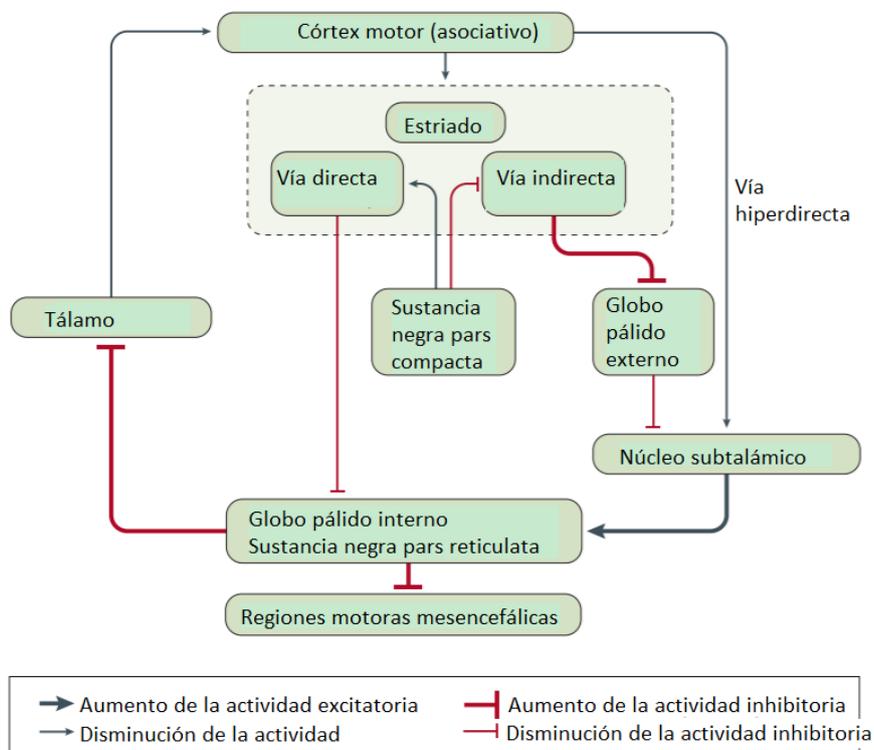


Figura 2. Cambios en la actividad de los circuitos del córtex motor en la Enfermedad de Parkinson. Modificado de (9).

La dopamina y los agonistas dopaminérgicos activan todos los tipos de receptores de dopamina (RD), aunque con cierta selectividad. Existen cinco subtipos de RD, que se dividen en dos familias: D₂, D₃ y D₄, y D₁ y D₅. Los más importantes son D₁ y D₂. La acción farmacológica de la levodopa y los agonistas dopaminérgicos está relacionada con la activación de los receptores D₂ en las terminales nigroestriadas.

Por otro lado, en el sistema límbico lo que predominan son los receptores D₃, por lo que se piensa que su activación es la responsable de los síntomas psicóticos que producen los agonistas dopaminérgicos. También por este motivo, el efecto de los antipsicóticos incluye el bloqueo de estos receptores.

La afectación de otros neurotransmisores como la serotonina, noradrenalina y acetilcolina explicaría los síntomas no motores de la enfermedad.

2.4. Tratamiento

El tratamiento de esta enfermedad en la Era Moderna comenzó con la observación de Carlsson y cols. en 1957 del efecto inhibitorio de la reserpina sobre la actividad motora en conejos, la cual podía ser revertida por la dopamina¹⁰. Este hallazgo se potenció al confirmarse que la concentración de dopamina estaba reducida en determinados GB en estos pacientes⁸.

Fue en 1961 cuando Birkmayer y Hornykiewicz administraron por primera vez levodopa a pacientes con EP, pensando que la sustitución del déficit de dopamina revertiría totalmente los síntomas y lograría la curación de la enfermedad. Sin embargo, pronto se dieron cuenta de que muchas de estas personas no lo toleraban, se requerían dosis muy altas y la duración de su acción era breve. Después, comenzaron a agregarse a la levodopa los inhibidores de la decarboxilasa periférica, lo que permitió reducir sus dosis y lograr una mayor eficacia terapéutica al minimizar los efectos colaterales periféricos. No obstante, la enfermedad solo pudo controlarse durante periodos variables, tras los cuales aparecían complicaciones propias del tratamiento con la levodopa como fluctuaciones motoras, discinesias y trastornos psiquiátricos. Se pensó que la utilización de agonistas dopaminérgicos solucionaría esta problemática, pero solo lo hizo en una pequeña proporción⁸.

A día de hoy, el tratamiento de la EP sigue siendo un problema ya que la mayoría de los pacientes no responde adecuadamente⁸. Los tratamientos empleados no son curativos, sino que son sintomáticos, por lo que la enfermedad seguirá progresando (*figura 3*).

2.4.1. Estadios iniciales

Como hemos dicho previamente, los síntomas motores clásicos de la enfermedad no aparecen hasta que la reducción de dopamina es muy notable. Previamente, se da lo que se conoce como periodo premotor, en el que aparecen síntomas no motores de forma gradual. Durante los estadios iniciales, el tratamiento se basa en tratar de reducir la sintomatología aumentando o sustituyendo la dopamina. Este debe iniciarse lo antes posible de manera individualizada (ya que no existe un fármaco de primera elección y cada paciente tiene necesidades distintas).

Cuando los síntomas son leves o moderados suele comenzarse con un solo fármaco: un inhibidor de la MAO-B, enzima encargada de la degradación de la dopamina, o un agonista dopaminérgico. Cuando los síntomas son severos o al momento del diagnóstico el paciente es mayor de 70 años se inicia con levodopa, con la menor dosis eficaz posible.

Existe otro fármaco, la amantadina, que aunque no es de primera elección también podría utilizarse en etapas iniciales de la EP para reducir los síntomas motores. Los anticolinérgicos tampoco son de primera elección, pero pueden emplearse al inicio en pacientes jóvenes con temblor grave, aunque con precaución ya que pueden provocar efectos adversos neuropsiquiátricos ².

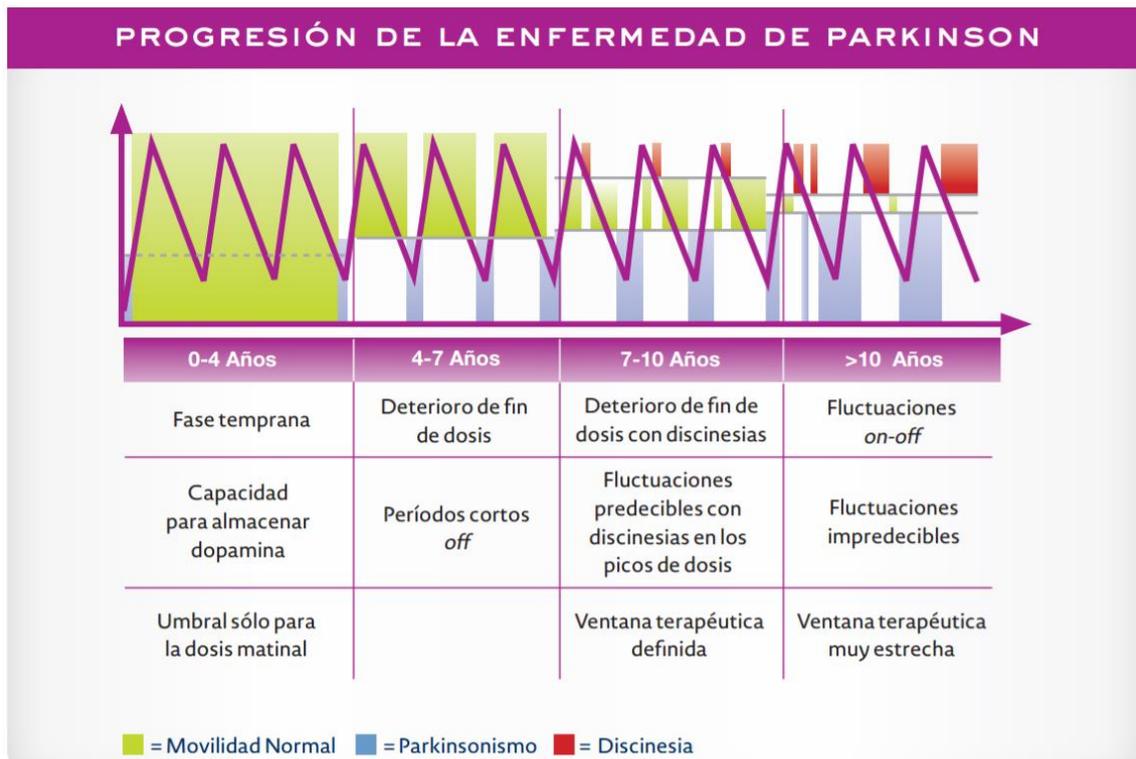


Figura 3. Progresión de la Enfermedad del Parkinson. Tomado de (2).

2.4.2. Estadios avanzados

A medida que la enfermedad va progresando, también lo hacen los síntomas, empeorando paulatinamente la calidad de vida del paciente. En estas fases también cobran más importancia los síntomas no motores como los psicóticos.

Cuando el paciente lleva años de tratamiento con levodopa, la respuesta a esta deja de ser uniforme y aparecen discinesias (movimientos anormales e involuntarios que se asocian al momento de mayor efecto de la medicación), deterioro de fin de dosis y fluctuaciones motoras o periodos *on-off* (alternancia entre periodos *on*, en los que la respuesta a levodopa es buena y hay mejoría clínica, y periodos *off*, en los que disminuye la duración de la respuesta y empeoran los síntomas motores). Cuando comienzan las fluctuaciones motoras, el primer paso es tratar de ajustar la medicación para conseguir niveles estables de levodopa. Esto podemos hacerlo ajustando la dosis, acortando las tomas o añadiendo otros tratamientos dopaminérgicos. Si una vez ajustado el tratamiento el paciente sigue presentando grandes fluctuaciones, se plantean terapias

avanzadas como la estimulación cerebral profunda, infusión intestinal de levodopa/carbidopa o infusión continua subcutánea de apomorfina ².

3. Antipsicóticos ¹¹⁻¹²

Hasta mediados del siglo XX, las enfermedades psiquiátricas graves no contaban con ningún tratamiento farmacológico eficaz. La mayor parte de los descubrimientos en la materia se produjeron de manera casual, al administrarse un fármaco con otros fines a un paciente con una enfermedad psiquiátrica y observarse su potencial antipsicótico.

El descubrimiento del potencial terapéutico de los fármacos antipsicóticos se produjo en 1950, cuando el cirujano Henry Laborit buscaba un tratamiento eficaz para reducir la ansiedad preoperatoria. Este observó que cuando se administraba clorpromazina (fármaco antihistamínico), además de conseguir el efecto que buscaba, los pacientes se mantenían sin agitación, lo que le llevó a promover su utilización en pacientes con enfermedades psiquiátricas. Poco tiempo después, en 1952, Delay y Deniker publicaron el primer artículo en el que se describía el uso de la clorpromazina como tratamiento eficaz de un trastorno psiquiátrico. A partir de este momento, fueron apareciendo otros fármacos con la misma finalidad como la tioridazina, la flufenazina y el haloperidol. Este último, el haloperidol (sintetizado en 1957 por Paul Janssen mientras buscaba analgésicos más potentes), ha sido el tratamiento de elección para la psicosis durante muchos años.

Estos fármacos producen efectos neurológicos como quietud emocional, retraso psicomotor e indiferencia afectiva. Por este motivo, se les llamó inicialmente neurolépticos. Actualmente, se prefiere el uso del término antipsicóticos, ya que los efectos neurológicos comentados no se producen con las dosis habituales y su principal efecto es el antipsicótico.

Todos los antipsicóticos tienen en común su actividad antidopaminérgica en los sistemas centrales nigroestriado, mesolímbico, mesocortical y tuberoinfundibular. Su acción antipsicótica se relaciona principalmente con el bloqueo dopaminérgico a nivel mesolímbico. Sin embargo, éste no es su único mecanismo de acción, como veremos más adelante.

La aparición de la clozapina en 1960 supuso el comienzo de otro grupo de fármacos en los que la eficacia antipsicótica se encuentra desligada de su potencial antagonismo dopaminérgico. A estos se les llamó antipsicóticos atípicos (AA), para distinguirlos de los típicos (AT) que fueron los primeros en aparecer y que hemos comentado previamente. Poco a poco, durante los años '90 descendió el uso de los AT, a medida que se iban desarrollando los AA al asumirse que eran más eficaces y mejor tolerados. A día de hoy, se sabe que esto no tiene por qué ser así, como se ha demostrado en varios estudios (Geddes J, et al., 2000; Leucht S, et al., 2006; Smith M, et al., 2008; Jones PB, et al., 2006; Polsky D, et al., 2006).

Los AT tienen por tanto una acción principalmente de bloqueo dopaminérgico, y se caracterizan por su eficacia en el control de los síntomas psicóticos positivos (delirios y

alucinaciones), pero son poco eficaces sobre los negativos (anhedonia, abulia, pérdida de interés por las relaciones sociales y aplanamiento afectivo). Debido a su mecanismo de acción, se les relaciona principalmente con la inducción de síntomas extrapiramidales e hiperprolactinemia.

Por otro lado, lo AA bloquean simultáneamente los receptores dopaminérgicos y serotoninérgicos. Estos son eficaces en el control de los síntomas positivos y, además, mejoran los negativos. Aunque también presentan efectos adversos, una de sus principales ventajas frente a los AT es que producen menos síntomas extrapiramidales y discinesia tardía.

Todos los antipsicóticos bloquean los receptores dopaminérgicos D₂ a nivel central. Además, también bloquean en concentraciones terapéuticas los receptores serotoninérgicos 5-HT₂, y otros subtipos de receptores noradrenérgicos, colinérgicos e histaminérgicos con distinta sensibilidad (figura 4). Vemos por tanto que la acción de estos fármacos no es puramente antipsicótica, sino que tienen otras en función de qué receptores se afectan en cada caso.

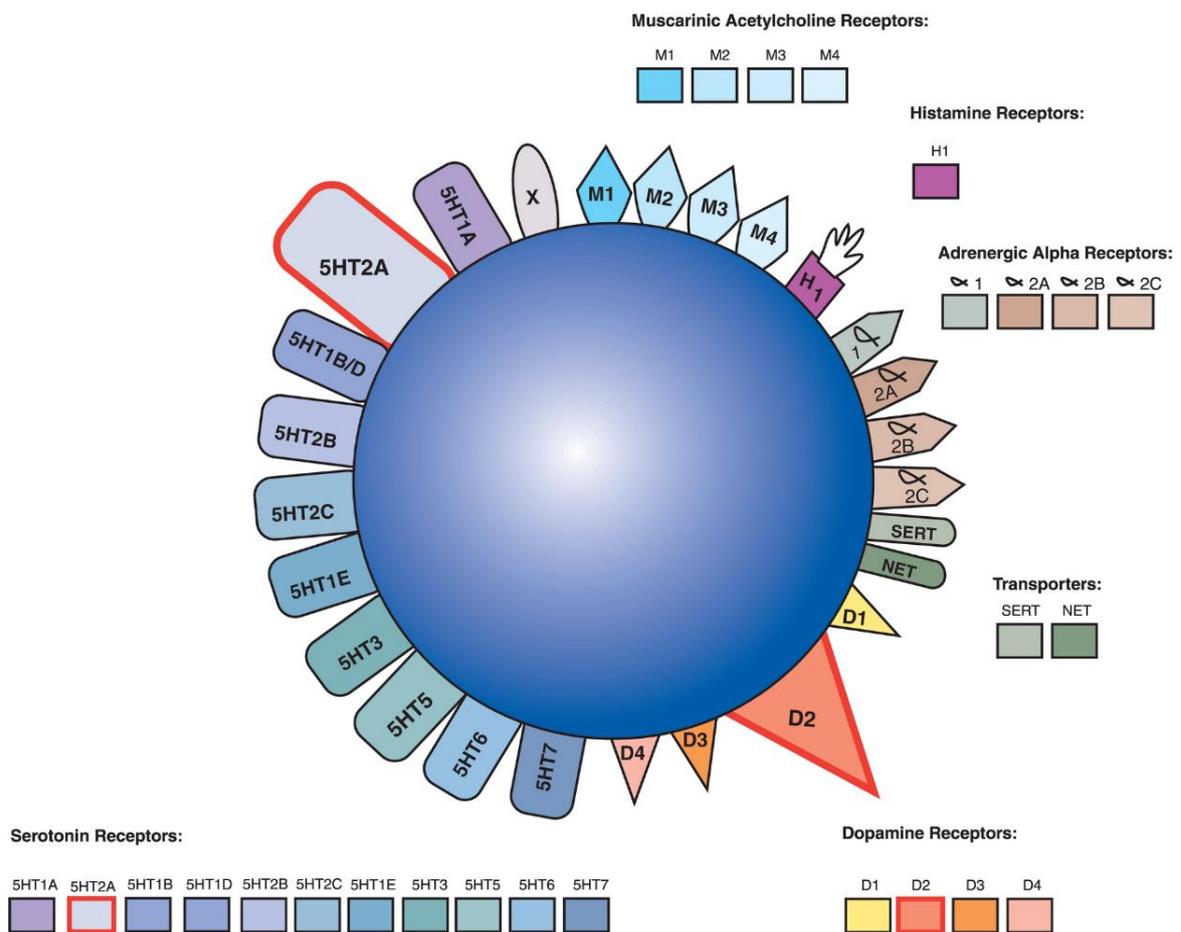


Figura 4. Tomado de (13).

3.1. Antipsicóticos típicos

En este grupo están incluidos entre otros: clorpromazina, flufenazina, levomepromazina, perfenazina, pipotiazina, tioperazina, trifluoperazina, haloperidol (figura 5), zuclopentixol, amisulprida, sulpirida y tiaprida.

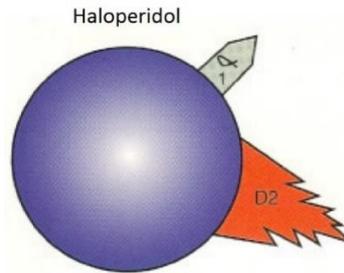


Figura 5. Modificado de (14).

Existe variabilidad individual en la respuesta farmacológica, pero la eficacia terapéutica es similar. Los principales efectos secundarios de estos fármacos son los síntomas extrapiramidales, la sedación, los efectos anticolinérgicos y la hipotensión ortostática. Los de baja potencia, como la clorpromazina o la tioridazina, suelen tener una acción sedante elevada y pocos efectos extrapiramidales, mientras que los de alta potencia, como el haloperidol o la flufenazina, al revés.

Este grupo de antipsicóticos producen su efecto principal bloqueando los receptores dopaminérgicos, en especial por el antagonismo de los receptores D_2 (lo que define que un antipsicótico sea típico). La acción antipsicótica se produce por el bloqueo dopaminérgico a nivel de la región mesolímbica, mientras que los efectos extrapiramidales aparecen por este bloqueo pero a nivel nigroestriado. El problema que tienen por tanto los AT es que no sólo actúan donde es beneficioso, es decir, a nivel de la vía mesolímbica reduciendo la activación dopaminérgica y, por tanto, disminuyendo los síntomas psicóticos, sino que lo hacen en todas las regiones donde hay receptores dopaminérgicos D_2 , produciendo efectos no deseados. Por tanto, los efectos del antagonismo de los receptores D_2 a nivel central son ¹⁴ (tabla 1):

- Vía mesolímbica: efecto antipsicótico, reduciendo la hiperactivación que aparece en la psicosis. Todos los AT tienen una eficacia similar para los síntomas positivos, aunque puede haber variabilidad individual. Además, en la vía mesolímbica se encuentran los mecanismos de recompensa, por lo que su bloqueo produce también síntomas similares a los negativos de la psicosis (apatía, anhedonia, etc).
- Vía mesocortical: empeoramiento de los síntomas negativos y cognitivos, porque es posible que aquí la dopamina sea ya insuficiente.
- Vía nigroestriada: síntomas extrapiramidales. Cuando se antagonizan los receptores D_2 a este nivel, se producen trastornos del movimiento, a menudo llamados parkinsonismos inducidos. En la EP ya existe un déficit de dopamina en esta región, por lo que estos síntomas son mucho más llamativos cuando se emplean en estos pacientes. Cuando estos receptores se bloquean de forma crónica, puede aparecer discinesia tardía (25% a los 5 años), un trastorno del movimiento hiperkinético que

provoca movimientos faciales y linguales y de las extremidades. Esto es debido a que cuando se administra durante mucho tiempo un AT, los receptores D₂ acaban haciéndose hipersensibles y aumentando su número.

- Vía tuberoinfundibular: hiperprolactinemia, que causa galactorrea y amenorrea. También puede dar problemas de esterilidad, aumento de la desmineralización ósea, disfunción sexual y aumento de peso.

Tabla 1. Efectos antagonismo puro D₂.

	Vía mesolímbica	Vía mesocortical	Vía nigroestriada	Vía tuberoinfundibular
Dopamina	Normal	Baja	Baja	Baja
Síntomas	- Reducción síntomas positivos - Falta de placer o recompensa	- Síntomas cognitivos - Síntomas afectivos - Síntomas negativos	- Síntomas extrapiramidales	Hiperprolactinemia

En estos pacientes el fármaco ideal sería aquel que disminuyera la dopamina en la vía mesolímbica para tratar los síntomas psicóticos y la aumentara en la mesocortical para tratar los síntomas negativos y cognitivos, sin actuar sobre las vías nigroestriada y tuberoinfundibular. Para tratar de aproximarse a estas características se desarrollaron los antipsicóticos atípicos que explicaremos más adelante ¹⁴.

Además de estos receptores, cada AT tiene su propio perfil de receptores así como distinta afinidad por cada uno de ellos, por lo que cada uno tiene sus propios efectos secundarios (tabla 2). La mayoría bloquea los receptores α₁ adrenérgicos, provocando efectos cardiovasculares como hipotensión ortostática. Poseen también distinta afinidad por los receptores serotoninérgicos (5-HT₂), muscarínicos (M₁, M₂), que son responsables de los efectos adversos anticolinérgicos, e histamínicos, causantes de la sedación. Por tanto, posiblemente el efecto clínico de estos fármacos se deba al restablecimiento del equilibrio entre el sistema dopaminérgico y el resto de sistemas.

La eficacia de cada fármaco se clasifica según el porcentaje de receptores ocupados: <65-70% mínima, 65-80% óptima y >80% la eficacia no mejora pero aumentan los efectos secundarios extrapiramidales.

Una contraindicación relativa de los AT es que el paciente presente EP, ya que se agrava aún más la situación de déficit dopaminérgico y aumentan los síntomas extrapiramidales.

Además, estos antipsicóticos pueden producir trastornos motores como distonía aguda, acatisia aguda, parkinsonismo, discinesia tardía, síndrome neuroléptico maligno y temblor postural debido a su mecanismo de acción. Con respecto al parkinsonismo, que es el que nos interesa en este caso, aparece en aproximadamente el 15% de los pacientes tratados con AT de alta potencia, con mayor riesgo durante los 3 primeros meses, en mujeres y en >40 años (por lo que se recomiendan solo en <45 años). Aunque

se desconoce con exactitud el mecanismo por el que esto sucede, se piensa que se debe al bloqueo dopaminérgico en la vía estriada como hemos explicado anteriormente. Los principales síntomas que se dan son rigidez muscular, temblor y acinesia, aunque también pueden aparecer reflejo glabellar positivo, sialorrea, ataxia, etc. Cuando aparece parkinsonismo en un paciente, el tratamiento agudo consiste en la administración de anticolinérgicos (como biperideno o trihexifenidilo) y amantadina. Posteriormente, en la mitad de los casos puede retirarse el tratamiento en 4-6 semanas, mientras que la otra mitad necesita mantenerlo. Normalmente, estos síntomas ceden paulatinamente con la retirada del fármaco durante las siguientes semanas o meses.

Tabla 2. Efectos adversos AT. Modificado de (12).

	Medicamento	Sedación	Efectos extrapiramidales	Efectos anticolinérgicos	Hipotensión ortostática
<i>Fenotiazinas</i>	Clorpromazina	+++	+	+++	+++
	Flufenazina	+	++++	+	+
	Levomepromazina	+++	+	+++	+++
	Perfenazina	++	++	++	+
	Pipotiazina	+	+	++	+++
	Tioproperezina	+	+++	+	+
	Trifluoperazina	+	++++	+	+
<i>Butirofenonas</i>	Haloperidol	+	+++	+	+
<i>Tioxantenos</i>	Zuclopentixol	+++	+++	+	+
<i>Ortopramidas</i>	Amisulprida	+	+	+	+
	Sulpirida	+	++	+	+
	Tiaprida	+	+	+	+

El principal problema que tienen los AT es que debido principalmente a sus efectos indeseados, muchos pacientes no mantienen el tratamiento a largo plazo, lo que supone en una gran parte de los casos la reaparición de los síntomas psicóticos ¹⁴.

3.2. Antipsicóticos atípicos

En este grupo están incluidos entre otros: clozapina, risperidona, olanzapina, quetiapina, ziprasidona, sertindol y aripiprazol.

Como hemos explicado anteriormente, el descubrimiento de la clozapina como fármaco con potencial antipsicótico sin efectos extrapiramidales supuso el inicio de los AA.

Lo que fundamentalmente hace atípico a un antipsicótico es el antagonismo 5-HT_{2A} además del D₂. Lo que sucede al bloquear los receptores 5-HT_{2A} es que se favorece la liberación de dopamina en ciertas áreas cerebrales.

La búsqueda de nuevos antipsicóticos incluye antagonistas dopaminérgicos D₂ con rápida disociación, antagonistas dopaminérgicos y serotoninérgicos, agonistas parciales D₂ y agonistas parciales de serotonina. Lo que buscan es estabilizar las vías dopaminérgicas, no bloquearlas como el grupo anterior. También se está estudiando la modulación del sistema glutamatérgico y el uso de sustancias modificadoras de las vías clásicas mediante su interacción con fosfolípidos y neuropéptidos.

Por tanto, se diferencian entre ellos principalmente por la afinidad por distintos receptores (*tabla 3*), así como por sus reacciones adversas (como por ejemplo el aumento de peso, la aparición de convulsiones o la agranulocitosis) (*tabla 4*).

De forma general, los AA producen con menos frecuencia síntomas extrapiramidales, menos discinesias tardías, no suelen producir hiperprolactinemia, tienen mayor efecto sobre los síntomas negativos de la psicosis y suelen ser efectivos en caso de resistencia a los antipsicóticos de primera generación. Los pacientes los toleran mejor, lo que ayuda a reducir el tiempo de hospitalización y mejora la integración sociolaboral.

El uso de antagonistas duales de serotonina y dopamina reduce los síntomas extrapiramidales, debido a su acción a nivel de la vía nigroestriada. Aquí, el antagonismo de los receptores 5-HT_{2A} favorece la liberación de dopamina por desinhibición de la neurona dopaminérgica. Como consecuencia, se produce una competición entre la dopamina y el fármaco a nivel de los receptores D₂, reduciendo su unión y por tanto los síntomas extrapiramidales y la discinesia tardía. Por tanto, la ventaja es que de esta forma se bloquea un porcentaje menor de receptores dopaminérgicos a nivel del estriado¹⁴.

Por otro lado, aunque hay debate acerca del mecanismo por el que los atípicos reducen los síntomas negativos en estos pacientes, se cree que es debido al aumento de liberación de dopamina a nivel del córtex prefrontal en la vía mesocortical por el antagonismo 5-HT_{2A}.

Los AA que se disocian más rápidamente tienen una potencia más baja (clozapina y quetiapina), que los que lo hacen más tarde (risperidona), que tienen una potencia mayor; los de potencia intermedia tendrían un término medio entre los dos anteriores (olanzapina). Esto se correlaciona directamente con la capacidad de producir efectos secundarios motores: cuanto más rápido se disocien menos efectos motores, o lo que es lo mismo, los de menor potencia tienen menor riesgo de producir efectos adversos motores.

Como podemos observar, estos fármacos han reducido notablemente la aparición de síntomas extrapiramidales con respecto a los tratamientos anteriores, pero aun así no se han eliminado del todo, y pueden darse en ocasiones con distinta intensidad en función del antipsicótico que utilizemos. Lo mismo ocurre con otros efectos adversos como la sedación y la hiperprolactinemia. Uno de los principales inconvenientes de estos

tratamientos es que se asocian con la aparición de síndrome metabólico (aumento de peso, hiperglucemia y dislipemia), lo que supone un aumento de los factores de riesgo cardiovascular y aumento de la mortalidad. Esto supone a día de hoy un problema para el tratamiento durante largos periodos de tiempo en pacientes jóvenes con enfermedades psicóticas, ya que reducen la esperanza de vida, por lo que es fuente de debate entre los especialistas en la materia y se encuentra en estudio.

Tabla 3. Bloqueo de los neurotransmisores de los AA. Modificado de (12).

Neurotransmisor	Dopamina	Serotonina	Noradrenalina	Histamina	Acetilcolina		
Receptor	D₁	D₂	5-HT₂	α₁	α₂	H₁	M₁₋₅
Clozapina	+	+	+	+	+	+	+
Olanzapina	+	+	+	+	-	+	+
Quetiapina	+	+	+	+	+/-	+	+/-
Risperidona	-	+	+	+	+	+	-
Ziprasidona	-	+	+	+	-	+	-
Aripiprazol	+/-	+	+	+	-	+	-

Tabla 4. Efectos adversos AA. Modificado de (12).

	Clozapina	Olanzapina	Quetiapina	Risperidona	Ziprasidona	Aripiprazol
Agranulocitosis	Sí	No	No	No	No	No
Efectos extrapiramidales	No	A dosis altas	No	A dosis altas	A dosis altas	A dosis altas
Hipotensión ortostática	Alta	Baja	Alta	Moderada	Baja	Baja
Convulsiones	Sí	No	No	Raras	Raras	Raras
Sedación	Alta	Baja	Alta	Baja	Alta	Baja
Efectos anticolinérgicos	Sí	Sí	Moderado	No	No	No
Taquicardia	Sí	No	Moderada	Sí	Sí	Baja
Aumento de peso	Sí	Sí	Sí	Sí	Muy leve	No
Hipersecreción de prolactina	No	No	No	Sí	Raro	No

4. Psicosis y Enfermedad de Parkinson

Los pacientes con Enfermedad de Parkinson, a parte de los síntomas y signos clásicos de la enfermedad, a menudo desarrollan síntomas psicóticos que afectan gravemente a su calidad de vida (bienestar emocional, vida cotidiana, cognición, malestar corporal, etc) y limitan el uso de medicamentos para mejorar los síntomas motores¹⁵. Los síntomas más comunes son las alucinaciones y los delirios.

4.1. Repercusión

La aparición de síntomas psicóticos se asocia con un aumento de la morbimortalidad ¹⁶, es decir, con un peor pronóstico ¹⁷. Conlleva además una mayor tasa de hospitalización, un aumento del síndrome del “cuidador quemado” y una mayor necesidad de ingreso en residencias de ancianos. De hecho, existen estudios que han evidenciado que la psicosis es el principal factor de riesgo en estos pacientes para el ingreso en residencias, por delante de los síntomas motores ¹⁸. Todo esto supone por tanto, además de un gran impacto en la vida de estos pacientes y la de sus familiares, un gran coste para nuestro sistema de salud ¹⁹.

4.2. Los síntomas psicóticos como proceso continuo

En el año 2007, un grupo de trabajo del *National Institute of Neurological Disorders and Stroke* (NINDS) y del *National Institute of Mental Health* (NIMH) cambió el panorama de la psicosis en la Enfermedad de Parkinson al establecer unos criterios diagnósticos consensuados sobre la misma ²⁰, y al pasar de ver los síntomas psicóticos positivos independientes los unos de los otros, a entenderlos como una sucesión continua.

Los síntomas psicóticos positivos (ilusiones, alucinaciones y delirios) que desarrollan estos pacientes se relacionan con un exceso de actividad a nivel cerebral. Clásicamente eran considerados como distintos unos de otros. Este grupo de trabajo lo que hizo fue considerarlos como un continuo a lo largo del desarrollo de la enfermedad.

En las primeras fases de la enfermedad aparecen los síntomas menores, y son por ejemplo:

- Ilusiones (percepciones deformadas de estímulos provenientes de objetos externos y reales).
- Alucinaciones de pasaje (ver en el campo visual periférico pasar brevemente una persona, animal u objeto) y de presencia (sensación de tener a alguien cerca alrededor).

Ya en fases posteriores aparecen alucinaciones visuales complejas, como son:

- Visión de figuras, animales u objetos bien formados.
- Delirios y alucinaciones de otra naturaleza (auditivas, táctiles u olfativas).

Aunque se trate de un proceso continuo, no todos los síntomas psicóticos se producen por el mismo mecanismo y cada uno se asocia a unos factores de riesgo determinados. La teoría es que los síntomas menores comienzan con la afectación del tronco del encéfalo, y la enfermedad va progresando afectándose las regiones más superiores del cerebro, lo que se relaciona con el desarrollo de los síntomas psicóticos más complejos (refleja la progresión de Braak) ²¹.

El conjunto de todos estos síntomas positivos forman lo que a día de hoy se llama “Psicosis asociada a Enfermedad del Parkinson” (PEP), y sus criterios diagnósticos, que

explicaremos más adelante, incluyen entre otros la cronología de los síntomas (que tienen que aparecer a posteriori del comienzo del Parkinson) y su duración (recurrente o continua durante al menos 1 mes).

4.3. *Insight*

El *insight*, que es la conciencia que tiene la persona de que esas experiencias son alucinaciones, es decir, de que no son reales, suele estar presente al comienzo de la enfermedad y se va perdiendo a medida que esta se desarrolla. Esta pérdida del *insight* está estrechamente relacionada con el desarrollo del deterioro cognitivo típico de estos pacientes, que se acentúa a medida que aparecen los síntomas psicóticos más complejos (figura 6) ²¹.

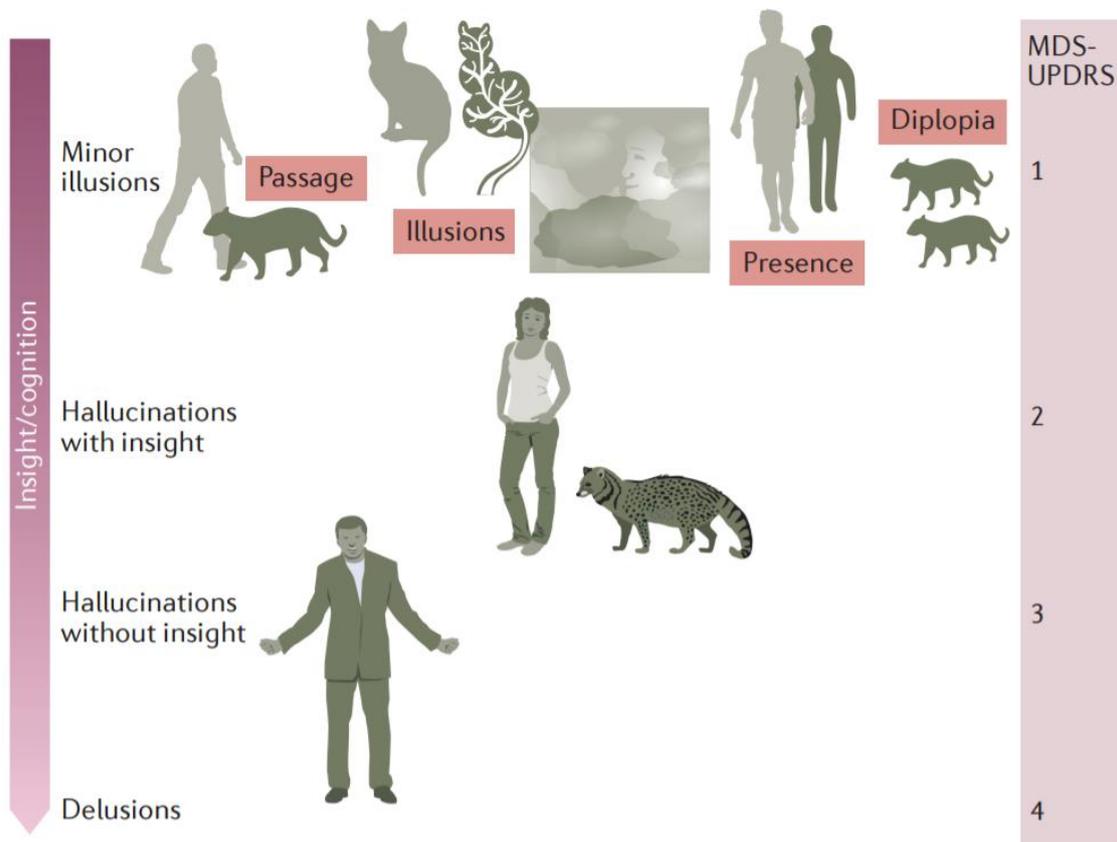


Figura 6. Espectro de la psicosis en la EP. Tomado de (21).

4.4. Diagnóstico de Psicosis asociada a Enfermedad de Parkinson ²⁰

A) Síntomas característicos

Presencia de al menos uno de los siguientes síntomas (especificar cuál de los síntomas cumple los criterios):

- Ilusiones
- Falsa sensación de presencia

- Alucinaciones
- Delirios
- B) Diagnóstico primario
Criterios de *UK Brain Bank* para la EP (ver Anexo 1).
- C) Cronología del inicio de los síntomas psicóticos
Los síntomas del Criterio A ocurren después del comienzo de la EP.
- D) Duración
El/los síntoma(s) del Criterio A son recurrentes o continuos durante 1 mes.
- E) Exclusión de otras causas
Los síntomas del Criterio A no se explican mejor por otra causa de parkinsonismo como demencia por cuerpos de Lewy, trastornos psiquiátricos tales como esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, trastorno delirante o trastorno del estado de ánimo con características psicóticas u otra enfermedad general como el delirium.
- F) Características asociadas (especificar si está asociado o no):
 - Con/ sin *insight*
 - Con/ sin demencia
 - Con/ sin tratamiento para EP (especificar si farmacológico, quirúrgico u otro)

Por tanto, hablamos de PEP cuando aparecen síntomas psicóticos de forma continua o intermitente durante al menos un mes en una persona con EP sin un proceso psicótico primario ¹⁵. Los procesos con los que más frecuentemente tenemos que hacer un diagnóstico diferencial van a ser el delirium, el Síndrome de Bonnet y los trastornos del sueño (como trastornos del sueño REM, sueños vividos o alucinaciones hipnagógicas e hipnopómpicas) ¹⁷.

4.5. Evaluación

Por el momento, no existe ningún “*gold standard*” para evaluar la PEP. Para poder estudiarlo, el médico necesita interrogar o usar escalas específicas con el paciente y/o cuidador, ya que son una minoría los casos en los que es el propio paciente quien reporta la aparición de síntomas psicóticos como alucinaciones.

Algunas de las escalas que más comúnmente se usan en la práctica clínica para poder clasificarlos son la *Unified Parkinson’s disease Rating Scale* (UPDRS) (figuras 6 y 7) y la *Neuropsychiatric Inventory* (NPI). Sin embargo, estas escalas tienen sus limitaciones ya

que no fueron diseñadas específicamente para este fin, por lo que sería útil desarrollar una nueva para estos casos ²².

Se han presentado nuevas escalas para captar mejor la diversidad de síntomas positivos y para su uso en ensayos clínicos, como la *NorthEast Visual Hallucinations Interview* (NEVH-I) y una versión acortada de la *Scale for Assessment of Positive Symptoms* adaptada a la EP (SAPS-PD) ²¹.

Alucinaciones y psicosis

Instrucciones para el examinador: Considerar tanto las ilusiones (interpretaciones erróneas de estímulos reales) como las alucinaciones (falsas sensaciones espontáneas). Considerar todos los principales dominios sensoriales (visual, auditivo, táctil, olfativo y gustativo). Determinar la presencia de sensaciones no formadas (como la sensación de presencia o falsas impresiones fugaces) y formadas (plenamente desarrolladas y detalladas). Valorar el *insight* del paciente sobre las alucinaciones e identificar delirios y pensamiento psicótico.

Instrucciones para el paciente (y cuidadores): Durante la semana pasada, ¿ha visto, oído, olido o sentido cosas que realmente no estaban allí? (si la respuesta es afirmativa, pedir al paciente o al cuidador elaborar y buscar información).

0. **Normal:** No hay alucinaciones o comportamiento psicótico.
1. **Ligero:** Ilusiones o alucinaciones no formadas, pero el paciente las reconoce sin pérdida del *insight*.
2. **Medio:** Alucinaciones formadas independientemente de los estímulos ambientales, sin pérdida del *insight*.
3. **Moderado:** Alucinaciones formadas con pérdida del *insight*.
4. **Grave:** El paciente tiene delirios o paranoia.

Figura 7. Preguntas sobre alucinaciones en el cuestionario UPDRS. Modificado de (23).

4.6. Prevalencia

En los primeros ensayos transversales que se realizaron, como no había consenso sobre los criterios de la enfermedad, la prevalencia variaba en función de qué síntomas y población se incluían en cada estudio. En los ensayos más antiguos no se incluyeron las alucinaciones menores, por lo que cuando se publicaron los criterios de consenso hubo que revisar dichos estudios, y se obtuvo una prevalencia de alucinaciones menores de hasta el 42% en las etapas más tempranas (aunque es muy probable que esta cifra esté sobrestimada por un sesgo de memoria).

En un estudio longitudinal de cohortes llevado a cabo en Noruega en el año 2010, se siguió durante 12 años a 230 pacientes con EP para determinar su relación con el desarrollo de síntomas psicóticos. De ellos, 137 (60%) desarrollaron alucinaciones o delirios. Además, se vio que tenían más riesgo aquellos de mayor edad al inicio, con necesidad de dosis altas de fármacos dopaminérgicos y con algún trastorno del sueño REM ¹⁹.

En un estudio con una muestra de 191 pacientes con EP a quienes se administró la Escala de Puntuación de Psicosis de Parkinson (PPRS), se determinó que el 21'5% tenía psicosis, siendo las alucinaciones visuales el síntoma más común (13'6%). También se vieron en algunos pacientes alucinaciones auditivas (6'8%), delirios (7'3%) e ideación paranoide (4'7%)²⁴.

Por lo tanto, podemos decir que lo más frecuente son las alucinaciones visuales y los delirios, a menudo de carácter paranoide.

En los últimos ensayos realizados utilizando los criterios de consenso, se ha concluido que la prevalencia de estos síntomas psicóticos depende del momento de la enfermedad en que nos encontremos, ya que va aumentando con su progresión²¹. De forma general, se calcula que la psicosis aparece en un 20-40% de los enfermos de Parkinson en tratamiento¹⁸.

4.7. Factores de riesgo

Por el momento, no se conoce con exactitud la causa por la que unos enfermos de Parkinson desarrollan síntomas psicóticos y otros no. Lo que sí que se ha visto en diferentes estudios son unos factores de riesgo que predisponen a su aparición. Entre ellos se encuentran el uso de fármacos dopaminérgicos, otros fármacos como analgésicos, psicofármacos o anticolinérgicos, la edad avanzada, la presencia de demencia, los problemas de visión, la depresión, los trastornos del sueño, la presencia de comorbilidades (como infecciones) y la duración prolongada de la enfermedad¹⁸⁻¹⁹.

La PEP puede aparecer en cualquier momento de la enfermedad, incluso en los estadios más tempranos, aunque lo más común es que aparezca en fases avanzadas³.

Antes de que aparecieran los fármacos dopaminérgicos (1910-20), se pensaba que estos síntomas se debían a una epidemia concomitante de encefalitis. Posteriormente, ya con la introducción de la levodopa y agonistas dopaminérgicos como tratamiento principal de la EP, la aparición de síntomas psicóticos se consideraron efectos secundarios de los mismos¹⁶.

A día de hoy, se considera que la PEP podría deberse al uso de fármacos antiparkinsonianos, a la presencia de enfermedad por cuerpos de Lewy subyacente, o a una combinación de ambos. Cuando se debe al uso de fármacos, los síntomas psicóticos suelen desaparecer cuando se retira esta medicación. No obstante, no existe una correlación directamente proporcional entre la gravedad de la psicosis y la duración y dosis del tratamiento¹⁸.

Todo hace pensar que la genética juega un papel fundamental en el desarrollo de la PEP. Lo que ocurre es que el papel de los genes en esta patología es complejo, ya que lo más probable es que sean muchos los genes involucrados, y hasta el momento los estudios realizados no son concluyentes (*ver Anexo 2*). Para saber cuáles son estos genes y el papel que juega exactamente cada uno de ellos se requiere un análisis genómico a gran escala, que se espera que llegue en los próximos años²¹.

4.7.1. Agonistas dopaminérgicos

Cuando se empezó a estudiar la PEP, se sugirió que la aparición de síntomas psicóticos en estos pacientes podía deberse a los fármacos empleados en el tratamiento de la EP, y que los síntomas mejoraban al reducir las dosis de dichos fármacos. Sin embargo, no se encontró una relación causal directa entre los fármacos empleados y su dosis con los síntomas psicóticos, y se reconoció que los pacientes con EP que no estaban medicados también desarrollaban psicosis.

En pacientes con EP sin tratamiento se ha visto que existe una alta prevalencia de síntomas menores o alucinaciones visuales. Además, en varios estudios se ha determinado que el uso de levodopa no incrementa el riesgo de psicosis. Sin embargo, aunque no haya una relación causal directa, sí que muchos estudios coinciden en que los fármacos dopaminérgicos favorecen la aparición de síntomas psicóticos, y podrían actuar como factor de riesgo.

A día de hoy sigue siendo un tema bastante controvertido que requiere la realización de estudios más profundos del tema ^{16, 21}. Como veremos más adelante en el apartado 5 (“Tratamiento de la Psicosis asociada a Enfermedad de Parkinson”), que los fármacos dopaminérgicos contribuyan al desarrollo de síntomas psicóticos supone uno de los mayores retos para los clínicos a la hora de tratar a estos pacientes.

4.8. Síntomas psicóticos

4.8.1. Alucinaciones

Las alucinaciones visuales son las más comunes en la PEP, en contraste con los trastornos psicóticos primarios, donde lo más común son las alucinaciones auditivas. Se dan en aproximadamente la mitad de los pacientes con EP (aunque ya hemos visto que la prevalencia varía en los distintos estudios que se han realizado). Aparecen más frecuentemente a última hora del día y con poca iluminación. El *insight* de estas alucinaciones varía a lo largo del tiempo, y puede estar relacionado con el grado de deterioro cognitivo concomitante ¹⁶.

Dentro de las alucinaciones visuales, las más frecuentes son las complejas, como por ejemplo ver personas o animales. A parte de estas, también pueden darse otro tipo de alteraciones visuales como son la sensación de movimiento en la periferia o ilusiones. Menos común es la aparición de alucinaciones auditivas, táctiles u olfativas ²³.

Estas alucinaciones visuales pueden verse acentuadas además por el propio tratamiento de la enfermedad, por fármacos como los anticolinérgicos, dopaminérgicos o la amantadina. Se ha visto que los agonistas dopaminérgicos inducen su aparición con más frecuencia que la levodopa ¹⁸.

Las alucinaciones visuales se clasificaron en variantes *menores* y *formadas*. Las alucinaciones visuales *formadas* incluían diversos contenidos, como personas, animales familiares o desconocidos, u objetos, mientras que las alucinaciones *menores* incluían ilusiones, como la presencia o el paso de un objeto ²⁵. Las características de las

alucinaciones en la EP se describieron en una muestra de 216 pacientes con EP ²⁶. Las alucinaciones *menores* estaban presentes en el 25,5% de los pacientes; las alucinaciones visuales en el 22,2% (aisladas en 9,3%) y alucinaciones auditivas en el 9,7% (aisladas en el 2,3%). Aunque son menos comunes que las alucinaciones visuales, se han reportado alucinaciones auditivas en la PEP. En otro estudio, en una muestra de 121 pacientes clínicos con EP, el 8% reportaron tener alucinaciones auditivas ²⁷. Ninguno tenía alucinaciones auditivas no acompañadas por alucinaciones visuales, y todos los pacientes con alucinaciones auditivas estaban deteriorados cognitivamente. Las alucinaciones auditivas fueron no controladas y no paranoicas en esta muestra.

Se piensa que la función cognitiva tiene un papel fundamental en la interpretación de los estímulos visuales, por lo que el deterioro cognitivo está estrechamente relacionado con la aparición de alucinaciones visuales ²⁸. Las alucinaciones visuales pueden favorecer el desarrollo de deterioro cognitivo en los pacientes con EP, o si ya existía puede aumentar la velocidad con la que se desarrolla ²⁹. Por otro lado, como hemos visto previamente, el deterioro cognitivo es uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de estas alucinaciones. También se ha visto que en pacientes con alucinaciones visuales sin demencia hay un mayor déficit de atención, peor función visuoespacial y mayor disfunción ejecutiva ³⁰.

4.8.2. Delirios

Son menos frecuentes que las alucinaciones, dándose en aproximadamente el 5% de los casos ¹⁷. Los delirios que aparecen en los pacientes con EP suelen ser de carácter paranoico ¹⁸, por lo que les resultan muy angustiosos, y muchas veces son secundarios a las propias alucinaciones ¹⁷. Algunos de los delirios descritos son el erotomaniaco, celotípico, de robo y persecutorio, así como el Síndrome de Cotard y de Capgras. Además, pueden verse exacerbados por los fármacos antiparkinsonianos. Por lo general, no son delirios tan extraños como los que suelen darse en los trastornos psicóticos primarios.

5. Tratamiento de la Psicosis asociada a Enfermedad de Parkinson

El tratamiento de la PEP incluye varias medidas, entre las que se encuentran terapias psicológicas, reducción de dosis de fármacos antiparkinsonianos y fármacos antipsicóticos.

La *European Federation of Neurological Societies/Movement Disorder Society-European Section* (EFNS/MDS-ES) ha realizado una serie de recomendaciones sobre cómo afrontar el tratamiento de la PEP ³¹:

- 1) Controlar los factores desencadenantes: tratar las infecciones y los trastornos metabólicos, el equilibrio hidroelectrolítico y los trastornos del sueño.
- 2) Reducir la polimedicación: reducir/retirar los antidepresivos anticolinérgicos y los ansiolíticos/sedantes.

- 3) Reducir los fármacos antiparkinsonianos: retirar los anticolinérgicos, retirar la amantadina, reducir/retirar los agonistas dopaminérgicos, reducir/retirar los inhibidores de la MAO-B y la COMT, y por último reducir la levodopa.
- 4) Añadir antipsicóticos atípicos: clozapina (requiere controles); quetiapina (posiblemente útil); olanzapina, risperidona y aripiprazol pueden empeorar el parkinsonismo, y por tanto son perjudiciales.
- 5) No deben usarse antipsicóticos típicos ya que empeoran el parkinsonismo.
- 6) Añadir los inhibidores de la acetilcolinesterasa: rivastigmina y donezepilo.

Por lo tanto, vemos que es fundamental tratar de identificar las causas subyacentes y los factores que favorecen la aparición de los síntomas psicóticos. Por ejemplo, son causas tratables las infecciones (como una neumonía o una ITU) y la psicosis desencadenada por fármacos psicoactivos (como sedantes, ansiolíticos o antidepressivos) ⁴.

El problema está cuando no se encuentra ningún factor predisponente claro. En este caso, lo primero que tenemos que hacer es tratar de reducir la dosis de fármacos antiparkinsonianos, lo cual muchas veces dada la situación del paciente no es posible. A la hora de reducir la dosis o retirar un fármaco, debe empezarse por los menos efectivos. De esta forma, el orden recomendado sería: anticolinérgicos, amantadina, inhibidores de la MAO-B y de la COMT y agonistas dopaminérgicos. En último lugar se encuentra la levodopa, ya que es el antiparkinsoniano más eficaz y no suele causar psicosis ⁴.

Por último, cuando ya se han adoptado las medidas generales oportunas y se ha reducido la dosis de otros fármacos en caso de ser posible, entran en juego otros tratamientos farmacológicos. Para el tratamiento de la PEP se usan fundamentalmente antipsicóticos atípicos, ya que como hemos explicado anteriormente (apartado 3 “Antipsicóticos”), son los que producen menos síntomas extrapiramidales.

A continuación, hablaremos de las recomendaciones actuales con respecto a los principales antipsicóticos estudiados.

5.1. Antipsicóticos en la Psicosis asociada a Enfermedad de Parkinson

- Clozapina

La clozapina fue vista como el antipsicótico ideal para tratar la PEP en 1978 ³². A pesar de esto, no se realizaron estudios sobre ello hasta varios años más tarde. Fue en 1991 cuando se realizó un protocolo para el tratamiento de la PEP basado en la clozapina, perdurando este hasta la introducción de la quetiapina ¹⁵. Actualmente, se considera que es el “*gold standard*” para el tratamiento de la PEP.

Su acción se basa en ocupar de forma transitoria los receptores D₂ a nivel del estriado, al contrario que los AT que se unen de forma duradera ³³. Se cree que parte del efecto terapéutico de la clozapina en la PEP se relaciona con el bloqueo del receptor 5-HT_{2A}.

Por el momento, es el único antipsicótico que ha demostrado ser eficaz en la PEP ^{16, 34}. Además, posee la ventaja de no empeorar los síntomas motores ⁴.

Pero este antipsicótico tiene una serie de efectos secundarios. El principal es hematológico, ya que existe riesgo de agranulocitosis no relacionado directamente con la dosis (incluso con dosis muy bajas) y de neutropenia, que aunque es raro es muy grave (1-2% de los pacientes durante los 6 primeros meses de tratamiento; el riesgo es prácticamente nulo después de este tiempo). Esto implica que sean necesarios controles hematológicos periódicos, semanales hasta la semana 18 y posteriormente mensuales. Además, la necesidad de realizar tantos controles tiene riesgo de que se produzca incumplimiento terapéutico ¹⁶, razón por la cual no se utiliza tanto como se debería dada su eficacia. También hay riesgo de aumento de peso y síndrome metabólico, pero dado que en estos pacientes se usan dosis bajas de clozapina es poco probable. Otro de los efectos es la sedación, incluso a dosis bajas, que aunque puede ser una ventaja al darse por la noche que es cuando los síntomas de estos pacientes empeoran ¹⁵, hay que tener una especial precaución con las personas mayores porque aumenta el riesgo de caídas.

El inicio de su acción es rápido (desde unos días hasta una semana) ¹⁶. La recomendación es ir aumentando la dosis paulatinamente en función de la respuesta clínica. Suele darse a la hora de acostarse remitiendo los síntomas con dosis muy bajas, dosis mucho menores que las habituales en el tratamiento de la esquizofrenia. Se cree que se debe a que en estos casos los receptores de dopamina no se ven tan afectados ¹⁵.

- **Quetiapina**

Una de las principales ventajas de la quetiapina es que no empeora los síntomas motores (como la clozapina). Suele administrarse a la hora de acostarse, y al igual que con la clozapina, la dosis se va incrementando progresivamente ¹⁵.

No existe suficiente evidencia científica que demuestre que es eficaz en la PEP, ya que hay controversia entre los diferentes estudios realizados ³⁵⁻³⁶. Aun así, muchos médicos prefieren usar dosis bajas de quetiapina antes que clozapina debido al estrecho seguimiento que requiere esta última por el riesgo de agranulocitosis, y, de hecho, ya es el antipsicótico más utilizado a día de hoy en la práctica clínica.

Hay que tener mucho cuidado con su administración en los pacientes mayores, ya que como hemos explicado anteriormente produce sedación, lo que aumenta el riesgo de caídas ¹⁶.

- **Risperidona**

Es el único antipsicótico autorizado para las alteraciones del comportamiento asociadas a demencia.

Es efectivo en el tratamiento de la psicosis, pero puede empeorar los síntomas motores (parkinsonismo, discinesia tardía, acatisia, reacciones distónicas agudas, etc) ^{4, 15, 37}. Hay resultados contradictorios en diferentes estudios sobre su uso en estos pacientes.

- **Olanzapina**

Varios estudios han llegado a conclusiones negativas sobre su uso en la PEP, ya que se ha visto que no solo no es efectiva para tratar los síntomas psicóticos, sino que además empeora los síntomas motores en comparación con el placebo o la clozapina ^{4, 15, 37}. Por lo tanto, no se recomienda su uso en la PEP.

- **Ziprasidona**

Este antipsicótico tiene una mayor afinidad por los receptores 5-HT_{2A} que por los D₂ ³⁷. Por el momento hay pocos estudios sobre el uso de la ziprasidona en la PEP, principalmente por el riesgo de alargamiento del intervalo QT. Sí que se ha demostrado que en pacientes con esquizofrenia causa parkinsonismo y en el Síndrome de la Tourette reacciones distónicas agudas, por lo que se presupone que en pacientes con EP muy probablemente produzcan un empeoramiento de los síntomas motores ¹⁵.

En un pequeño estudio que se realizó en 14 personas con PEP comparando la ziprasidona con la clozapina, resultaron tener la misma eficacia en el tratamiento de la psicosis. Sin embargo, tiene una serie de efectos secundarios que no la hacen aconsejable ³⁸.

- **Aripiprazol**

El aripiprazol es un agonista parcial sobre los receptores D₂, es decir, por un lado bloquea los receptores de dopamina y por otro lado es un estimulante parcial. A pesar de esto, se ha visto en varios estudios que causa un empeoramiento severo de los síntomas motores así como discinesia tardía, por lo que no está indicado su uso en la PEP ¹⁵.

- **Melperona**

A diferencia de los otros fármacos AA que acabamos de explicar, la melperona es un AT, por lo que tiene la ventaja de no producir síndrome metabólico. Sin embargo, aunque en los estudios realizados se ha visto que no empeora los síntomas motores, tampoco mejora los psicóticos ^{15, 16, 37}.

- **Pimavanserina**

Este antipsicótico es un agonista inverso del receptor 5-HT_{2A}. Ha sido aprobado en 2016 por la FDA para el tratamiento de la PEP, al verse en varios estudios que mejora los síntomas psicóticos sin empeorar la función motora ni cognitiva ^{16, 37}.

Dada su reciente utilización, aún no se conoce su seguridad y eficacia a largo plazo. Sin embargo, se espera que sea usado ampliamente al tener un mecanismo de acción distinto del resto de los antipsicóticos ya utilizados, lo que solventaría muchos problemas que estos plantean ^{4, 39}.

5.2. Aumento de la mortalidad

El uso de antipsicóticos aumenta la tasa de mortalidad en la población general como consecuencia de los efectos adversos ya descritos.

En 2016, se publicó un artículo sobre un estudio de cohortes retrospectivo que pretendía determinar si también aumenta la mortalidad en los enfermos de Parkinson tratados con antipsicóticos. En este se vio que, efectivamente, también hay un aumento del riesgo de mortalidad entre los pacientes con EP que son tratados con estos fármacos frente a los que no lo hacen, siendo mayor cuando los antipsicóticos empleados son típicos (*figura 8*). Por lo tanto, hay que tener mucha precaución a la hora de administrarles tratamiento antipsicótico, sopesando los riesgos y los beneficios ⁴⁰.

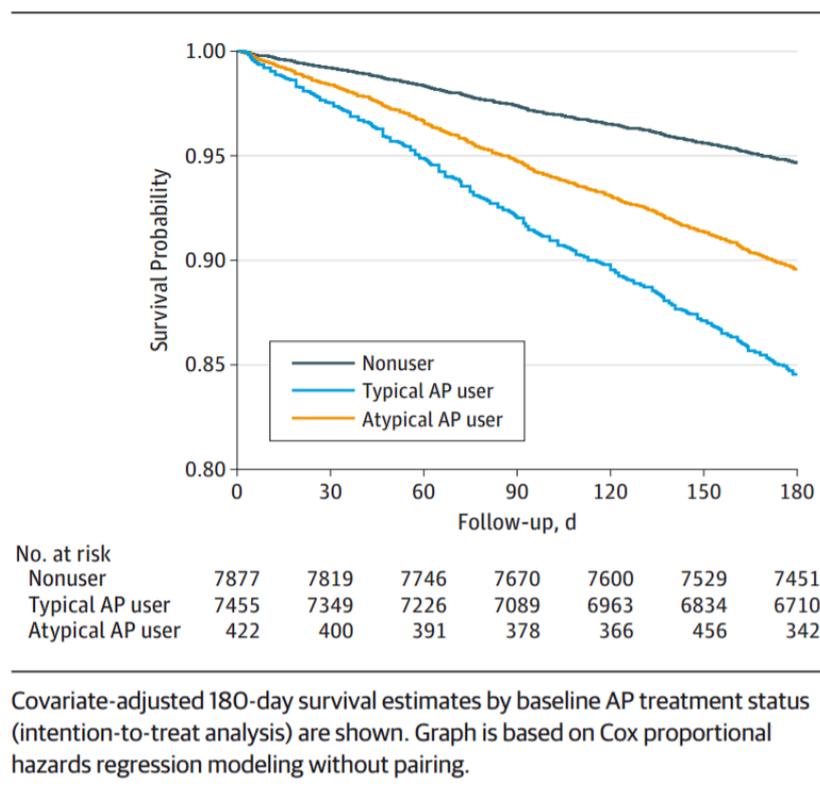


Figura 8. Tasas de mortalidad en pacientes expuestos vs no expuestos a antipsicóticos. Modificado de (40).

6. Conclusiones

En los pacientes con EP aparecen con mucha frecuencia síntomas psicóticos, siendo los más comunes las alucinaciones visuales. Estos síntomas son a menudo infradiagnosticados y tratados con mucha menor frecuencia que los síntomas motores clásicos de la enfermedad. Cuando sí que son tratados, muchas veces no se hace de forma correcta debido tanto al desconocimiento por parte de algunos médicos como a la complejidad que presentan estos pacientes, fundamentalmente por presentar concomitantemente síntomas motores y psicóticos.

Por un lado, el tratamiento del Parkinson se basa en dopaminérgicos, y, por otro, la mayoría de los antipsicóticos tiene efecto antidopaminérgico. El antipsicótico ideal para estos pacientes será aquel que realice su efecto sin empeorar la función motora ya deteriorada de base.

Revisando la literatura de la PEP, hemos visto que de los antipsicóticos disponibles, el que mejor funciona en estos casos es la clozapina. Sin embargo, debido al riesgo de agranulocitosis, que aunque es bajo es muy grave, se requiere un estrecho control hematológico con hemogramas periódicos. Por este motivo, actualmente en la práctica clínica el antipsicótico más empleado es la quetiapina, a pesar de que existen datos contradictorios en cuanto a su eficacia. Finalmente, la pimavanserina, un agonista inverso del receptor 5-HT_{2A}, ha sido recientemente aprobada por la FDA para el tratamiento de la PEP ¹⁶. De este último aún no se conoce la seguridad y eficacia a largo plazo, aunque por el momento sus resultados son prometedores al abrir una nueva línea en el tratamiento de la PEP.

Dado que la incidencia de EP está aumentando a nivel mundial y la psicosis es muy prevalente entre estos pacientes, es prioritario encontrar estrategias terapéuticas que no supongan un aumento de la morbimortalidad ⁴⁰.

7. Bibliografía

- 1) Martínez-Fernández R, Gasca-Salas C, Sánchez-Ferro A, Obeso JA. Actualización en la Enfermedad de Parkinson. *RM CLC* [Internet]. 2016;27(3):363–379. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864016300372>
- 2) De la Casa Fages B, Federación Española de Parkinson (FED). Guía informativa de la Enfermedad de Parkinson [Internet]. Federación Española de Parkinson y AbbVie, 2013 [fecha de consulta 19 de marzo de 2017]. Disponible en: http://www.fedesparkinson.org/upload/aaff_guia_parkinson.pdf
- 3) Parkinson J. An Essay on the Shaking Palsy. 1817. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* [Internet]. 2002;14(2):223–236. Disponible en: <http://neuro.psychiatryonline.org/doi/full/10.1176/jnp.14.2.223>
- 4) Tarsy D. Management of nonmotor symptoms in Parkinson disease. [Internet]. *UpToDate*; 2016 [fecha de acceso 21 de diciembre de 2016].
- 5) Fahn S. Description of Parkinson's Disease as a clinical syndrome. *Ann N Y Acad Sci*. 2003;991:1-14.
- 6) Dobkin RD, Rubino JT, Friedman J, Allen LA, Gara MA, Menza M. Barriers to mental health care utilization in Parkinson's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol* [Internet]. 2013;26(2):105–116. Disponible en: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0891988713481269>
- 7) Aarsland D, Kramberger MG. Neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis*. 2015;5(3):659–667.
- 8) Micheli FE, Fernández Pardal M. *Neurología / Federico Micheli, Manuel Fernández Pardal*. 2ª ed. Buenos Aires: Panamericana; 2010.
- 9) Poewe W, Seppi K, Tanner CM, Halliday GM, Brundin P, Volkmann J, et al. Parkinson disease. *Nat Rev Dis Prim* [Internet]. 2017;3(17013):1-21. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/nrdp201713>
- 10) Carlsson A, Lindqvist M, Magnusson T. 3,4-Dihydroxyphenylalanine and 5-hydroxytryptophan as reserpine antagonists. *Nat*. 1957;180:1200.
- 11) Salazar Vallejo M, Peralta Rodrigo C, Pastor Ruiz J. *Tratado de psicofarmacología: bases y aplicación clínica*. 2ª ed. Madrid: Panamericana; 2009.
- 12) Ceruelo J, García S. Antipsicóticos típicos. *Antipsicóticos atípicos*. FMC. 2007;14(10):637-647.
- 13) Stahl SM. *Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications*. 4ª ed. Nueva York: Cambridge University Press; 2013.
- 14) Stahl SM. *Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications*. 3ª ed. Nueva York: Cambridge University Press; 2008.
- 15) Friedman JH. Atypical antipsychotic drugs in the treatment of Parkinson's disease. *J Pharm Pract*. 2011;24(6):534–540.
- 16) Samudra N, Patel N, Womack KB, Khemani P, Chitnis S. Psychosis in Parkinson Disease: a review of etiology, phenomenology, and management. *Drugs Aging*. 2016;33(12):855–863.
- 17) Friedman JH. Parkinson disease psychosis: Update. *Behav Neurol*. 2013;27(4):469–477.
- 18) Chou KL. Clinical manifestations of Parkinson disease. [Internet]. *UpToDate*; 2016 [fecha de acceso 3 de marzo de 2017].

- 19) Forsaa EB, Larsen JP, Wentzel-Larsen T, Goetz CG, Stebbins GT, Aarsland D, et al. A 12-year population-based study of psychosis in Parkinson Disease. *Arch Neurol*. 2010;67(8):996–1001.
- 20) Ravina B, Marder K, Fernandez HH, Friedman JH, McDonald W, Murphy D, et al. Diagnostic criteria for psychosis in Parkinson's disease: Report of an NINDS, NIMH Work Group. *Mov Disord*. 2007;22(8):1061–1068.
- 21) Ffytche DH, Creese B, Politis M, Chaudhuri KR, Weintraub D, Ballard C, et al. The psychosis spectrum in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol* [Internet]. 2017;13(2):81-95. Disponible en: <http://www.nature.com/doi/10.1038/nrneurol.2016.200>
- 22) Fénelon G, Alves G. Epidemiology of psychosis in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* [Internet]. 2010;289(1-2):12–17. Disponible en: [http://www.ins-journal.com/article/S0022-510X\(09\)00767-9/fulltext](http://www.ins-journal.com/article/S0022-510X(09)00767-9/fulltext)
- 23) Diederich NJ, Fénelon G, Stebbins G, Goetz CG. Hallucinations in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol* [Internet]. 2009;5(6):331-342. Disponible en: <http://www.nature.com/nrneurol/journal/v5/n6/full/nrneurol.2009.62.html>
- 24) Lee AH, Weintraub D. Psychosis in Parkinson's disease without dementia: Common and comorbid with other non-motor symptoms. *Mov Disord*. 2012;27(7):858–863.
- 25) Fénelon G, Soulas T, Cleret de Langavant L, Trinkler I, Bachoud-Lévi A-C. Feeling of presence in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 2011;82(11):1219–1224. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3382202&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- 26) Fénelon G, Mahieux F, Huon R, Ziegler M. Hallucinations in Parkinson's disease: prevalence, phenomenology and risk factors. *Brain*. 2000;123(Pt 4):733–745.
- 27) Inzelberg R, Kipervasser S, Korczyn AD. Auditory hallucinations in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 1998;64(4):533–535. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2170055&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- 28) Rodnitzky RL. Cognitive impairment and dementia in Parkinson disease. [Internet]. UpToDate; 2016 [fecha de acceso 2 de diciembre de 2016].
- 29) Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Kragh-Sørensen P. Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study. *Arch Neurol*. 2003;60:387–392.
- 30) Morgante L, Colosimo C, Antonini A, Marconi R, Mecocci G, Pederzoli M, et al. Psychosis associated to Parkinson's disease in the early stages: relevance of cognitive decline and depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 2012;83(1):76–82. Disponible en: <http://jnnp.bmj.com/content/83/1/76>
- 31) Ferreira JJ, Katzenschlager R, Bloem BR, Bonuccelli U, Burn DJ, Deuschl G, et al. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2013;20(1):5–15.
- 32) Moskowitz C, Moses H, Klawans HL. Levodopa-induced psychosis: a kindling phenomenon. *Am J Psychiatry*. 1978; 135(6): 669-675.
- 33) Seeman P. Clozapine, a Fast-Off-D2 antipsychotic. *ACS Chem Neurosci*. 2014;5(1):24-29.

- 34) Pollak P, Tison F, Rascol O, Destée A, Péré JJ, Senard JM, et al. Clozapine in drug induced psychosis in Parkinson's disease: a randomised, placebo controlled study with open follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(5):689–695.
- 35) Ondo WG, Tintner R, Voung KD, Lai D, Ringholz G. Double-blind, placebo-controlled, unforced titration parallel trial of quetiapine for dopaminergic-induced hallucinations in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2005;20(8):958–963.
- 36) Shotbolt P, Samuel M, David A. Quetiapine in the treatment of psychosis in Parkinson's disease. *Ther Adv Neurol Disord*. 2010;3(6):339–350.
- 37) Broadstock M, Ballard C, Corbett A. Novel pharmaceuticals in the treatment of psychosis in Parkinson's disease. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2014;7(6):779–786.
- 38) Pintor L, Valldeoriola F, Baillés E, Martí MJ, Muñoz A, Tolosa E. Ziprasidone versus clozapine in the treatment of psychotic symptoms in Parkinson disease: a randomized open clinical trial. *Clin Neuropharmacol*. 2012;35(2):61–66.
- 39) Cummings J, Isaacson S, Mills R, Williams H, Chi-Burris K, Corbett A, et al. Pimavanserin for patients with Parkinson's disease psychosis: A randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2014;383(9916):533–540.
- 40) Weintraub D, Chiang C, Myra Kim H, Wilkinson J, Marras C, Stanislawski B, et al. Association of antipsychotic use with mortality risk in patients with Parkinson Disease. *JAMA Neurol* [Internet]. 2016;73(5):535-541. Disponible en: <http://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/2505258>
- 41) National Parkinson Foundation. Parkinson's Toolkit [Internet]. Miami; 2014 [acceso 20 de abril de 2017]. Disponible en: <http://www.toolkit.parkinson.org/>.

8. Anexos

Anexo 1. Tomado de [41].

UK Parkinson's Disease Society Brain Bank Criteria for the Diagnosis of PD

Step 1: Diagnosis of a parkinsonian syndrome

Must include **Bradykinesia** and at least **one** of the following:

- Muscular rigidity
- 4-6 Hz rest tremor
- Postural inability not related to primary visual, cerebellar, vestibular or proprioceptive dysfunction

Step 2: Exclusion Criteria for PD

- History of repeated strokes with stepwise progression of parkinsonian features
- History of repeated head injury
- History of definite encephalitis and/or oculogyric crises on no drug treatment
- More than one affected relative
- Sustained remission
- Negative response to large doses of levodopa in absence of malabsorption
- Strictly unilateral features after 3 years
- Other neurological features including cerebellar signs, babinsky sign, supranuclear gaze palsy, early severe autonomic involvement, early severe dementia with disturbances of memory, language and praxis
- Exposure to known toxin
- Presence of cerebral tumor or communicating hydrocephalus on neuroimaging

Step 3: Supportive criteria for PD

Three or more of the following required for diagnosis of definitive PD:

- Unilateral onset
- Rest tremor present
- Progressive disorder
- Persistent asymmetry affecting the side of onset most
- Excellent response to levodopa
- Severe levodopa induced chorea
- Levodopa response for over 5 years
- Clinical course of over 10 years

Box 3 | Genetic risk factors for psychosis in Parkinson disease

GBA

Associated with an increased risk of psychosis in three studies^{78–80}. One study including only two cases with hallucinations found no association¹⁶⁵.

MAPT

Mixed findings: one positive association and one negative^{71,72}.

APOE

No association (in six of seven studies). The *APOE**ε4 allele was associated with hallucinations within 5 years of diagnosis in one study^{70–76}.

COMT

No association^{74,166}.

SLC6A3 (also known as DAT1)

Mixed findings: two of three studies reported an association, one with the variable number tandem repeat and one with the 839C>T polymorphism^{167–169}.

DRD2

Mixed findings: one of four studies reported an association^{73,167,168,170}.

DRD3

No association^{73,167,168,170}.

DRD4

No association^{73,167}.

CCK

Mixed findings: two of four studies show evidence of an association with *CCK* 45C>T, and one reported a combined effect with the *CCKAR* CC genotype^{171–174}.

HTR2A

No association⁸³.

SLC6A4

One study reported an increased risk associated with the LL genotype in a mixed Lewy body dementia sample⁸².

ACE

Mixed findings: one study reported a significant association with levodopa-induced psychosis, whereas another reported no association^{175,176}.

HOMER1

Mixed findings: one study reported an association with the A allele, and a second reported an association with the G allele and a reduced risk of adverse effects of levodopa treatment^{177,178}.