



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO DE FIN DE GRADO

**Psicosis en la enfermedad de Parkinson: fisiopatología y
tratamiento**

**Psychosis in Parkinson's disease: physiopathology and
treatment**

Autor: Francisco Navarro Sánchez

**Directores: D. Álvaro Díaz Martínez y
D. Emilio Garro Martínez**

Santander, Junio 2020

1. Introducción	1
1.1 Objetivos del trabajo	1
1.2 Metodología	1
2. Enfermedad de Parkinson	2
2.1 ¿Qué es la enfermedad de Parkinson?	2
2.2 Epidemiología.....	2
2.3 Clínica	3
2.4 Diagnóstico.....	4
2.5 Tratamiento.....	4
3. ¿Qué relación existe entre la enfermedad de Parkinson y la psicosis?	6
3.1 La confluencia entre el Parkinson y la psicosis: un neurotransmisor, la dopamina.....	6
3.2 Vías dopaminérgicas y enfermedad de Parkinson	7
3.3 Vías dopaminérgicas y psicosis.....	9
4. Psicosis en la enfermedad de Parkinson	10
4.1 Introducción	10
4.2 ¿Qué es la psicosis en la enfermedad de parkinson? Un poco de historia.	11
4.3 Definiendo la enfermedad	11
4.4 Prevalencia	13
4.5 Historia natural de la enfermedad	13
4.6 Fisiopatología	15
4.7 Etiología y factores de riesgo	20
4.8 Diagnóstico	23
4.9 Diagnóstico diferencial.....	25
4.10 Escalas de evaluación.....	26
4.11 Tratamiento	28
4.12 Consecuencias.....	37
5. Conclusiones	39
6. Bibliografía	41
7. Anexos	53
8. Agradecimientos	56

Resumen | La enfermedad de Parkinson (EP) es una enfermedad crónica y neurodegenerativa para la que no existe tratamiento curativo. En los últimos años se ha dirigido especial atención en estos enfermos al desarrollo de ciertos síntomas no motores como los trastornos psicóticos debido a su elevado impacto respecto a la calidad de vida. Ya que los fármacos antipsicóticos poseen en general un efecto antidopaminérgico, debemos seleccionar aquellos que menos interfieran en el tratamiento de la EP. El enfoque terapéutico debe de ser el siguiente: primero se deben suprimir los posibles factores desencadenantes de la enfermedad y en caso de que no surta efecto se deberían prescribir fármacos antipsicóticos. Únicamente la clozapina y la pimavanserina poseen una eficacia demostrada respecto al manejo de la psicosis en la enfermedad de Parkinson (PEP). Todos los antipsicóticos se asocian a un elevado riesgo de efectos adversos entre los que se encuentra un aumento significativo de la tasa de mortalidad, debiéndose administrar con prudencia considerando cuidadosamente todos los potenciales riesgos y beneficios. Es prioritario investigar futuras estrategias terapéuticas efectivas que supongan el mínimo riesgo para los pacientes.

Palabras clave: Enfermedad de Parkinson, psicosis, dopamina, antiparkinsonianos, antipsicóticos.

Abstract | Parkinson's disease (PD) is a chronic and neurodegenerative disease for which there is no curative treatment. In recent years, special attention has been given to the development of certain non-motor symptoms such as psychotic disorders due to their high impact on quality of life. Since antipsychotic drugs generally have an antidopaminergic effect, we must select those that interfere least with the treatment of PD. The therapeutic approach should be as follows: first the possible triggers of the disease should be suppressed and if this does not work then antipsychotic drugs should be prescribed. Only clozapine and pimavanserin have proven efficacy in the management of psychosis in Parkinson's disease (PEP). All antipsychotics are associated with a high risk of adverse effects including a significant increase in the death rate and should be administered with caution, carefully considering all the potential risks and benefits. It is a priority to investigate future effective therapeutic strategies that pose the least risk to patients.

Keywords: Parkinson disease, psychosis, dopamine, antiparkinsonian drugs, antipsychotic drugs.

1. Introducción

La enfermedad de Parkinson (EP) es una enfermedad crónica y neurodegenerativa para la que no existe tratamiento curativo, caracterizada por la tétrada clínica de rigidez, temblor en reposo, bradicinesia e inestabilidad postural (1).

Diferentes estudios evaluaron la repercusión de distintas terapias respecto a la calidad de vida de estos pacientes, revelando efectos beneficiosos a pesar de la ausencia de tratamiento curativo (2). Con este fin, comprender la influencia de los diferentes síntomas, su posible tratamiento y repercusión en la calidad de vida de los pacientes con EP, adquiere un gran valor (3).

En los últimos años se ha dado particular importancia a la presencia de los síntomas no motores como los trastornos del sueño, las alteraciones cognitivas y los trastornos psicóticos entre otros (4). Entre los síntomas motores, la presencia de inestabilidad, trastornos de la marcha y ciertas complicaciones como las fluctuaciones motoras son los que más afectan a la calidad de vida en estos pacientes (5).

Hasta hace pocos años y a pesar de su elevada prevalencia, los síntomas psicóticos presentes en los enfermos de Parkinson no se consideraban como propios de la enfermedad. Actualmente ya no es así, sin embargo, nos enfrentamos a nuevos desafíos: ya que los fármacos antipsicóticos poseen en general un efecto antidopaminérgico, debemos seleccionar aquellos que menos interfieran en el tratamiento de la EP.

Para abordar los temas, hemos dividido esta revisión en varios apartados. Primero, hablaremos de la EP, sus manifestaciones clínicas, prevalencia, diagnóstico y tratamiento. A continuación, trataremos la relación entre la psicosis y el Parkinson, y abordaremos el trastorno de la psicosis asociada a la Enfermedad de Parkinson (PEP), centrándonos especialmente en los aspectos fisiopatológicos y terapéuticos de la enfermedad. Finalmente, haremos un repaso de las conclusiones obtenidas durante la revisión.

1.1. Objetivos del trabajo

El objetivo del trabajo "Psicosis en la enfermedad de Parkinson: fisiopatología y tratamiento." consiste en realizar una revisión de la literatura actual sobre la fisiopatología de los síntomas psicóticos en los enfermos de Parkinson y el tratamiento de la enfermedad, comparando las diferentes opciones terapéuticas para analizar brevemente cada una de ellas.

1.2. Metodología

Para la elaboración de este Trabajo de Fin de Grado de Medicina, se consultaron las bases de datos online UptoDate y PubMed, libros de texto del campo de la Medicina y

otros recursos de Internet. En base a estas fuentes, se seleccionaron los artículos y contenidos de mayor actualidad que más se ajustaban al tema que vamos a tratar, excluyendo información, desactualizada, obsoleta y/o sin base científica.

Posteriormente, se procedió a estudiar y releer el material escogido para seleccionar la información más relevante y sintetizar el tema abordado, para finalmente llegar a una conclusión.

La redacción del trabajo se realizó con la aplicación Microsoft Office Word 2019.

Para gestionar las referencias bibliográficas se utilizaron las aplicaciones Zotero Desktop y Microsoft Office Word 2019, siguiendo las reglas de citación bibliográfica disponibles en la página web de la Universidad de Cantabria (estilo Vancouver).

2. Enfermedad de Parkinson

2.1. ¿Qué es la enfermedad de Parkinson?

La enfermedad de Parkinson se trata de uno de los trastornos neurológicos más frecuentes en la actualidad afectando aproximadamente al 1% de las personas mayores de 60 años (6), que se caracteriza mediante la presencia de 2 hallazgos patológicos fundamentales (1):

- la pérdida de neuronas dopaminérgicas pigmentadas en la sustancia negra.
- la presencia de cuerpos de Lewy (inclusiones eosinófilas y redondeadas cuyo principal componente es la α -sinucleína) en el citoplasma de dichas neuronas.

En una alta proporción de los casos se cree que la etiología de la enfermedad de Parkinson se debe a una combinación de factores genéticos y ambientales. Se puede establecer un origen genético en aproximadamente el 10% de los casos (de forma más habitual en pacientes que debutan en la juventud) sin embargo, aún no se pudo demostrar la implicación de ningún factor ambiental relacionado (1).

2.2. Epidemiología

Se estima que la incidencia de la enfermedad de Parkinson es de 4,5-21 casos por cada 100.000 habitantes al año, con una prevalencia que oscila entre 18 y 328 casos por cada 100.000 habitantes (7).

En España, la enfermedad de Parkinson tiene una incidencia y prevalencia similar al resto de Europa. Con la estimación de población actual se calcula que debe haber en España al menos 300.000 pacientes con enfermedad de Parkinson y en torno a diez nuevos casos por cada 100.000 habitantes año (8).

2.3. Clínica

La enfermedad de Parkinson se define clínicamente mediante la presencia de bradiquinesia en combinación con al menos otra manifestación clínica más: rigidez muscular, temblor de reposo o inestabilidad postural (esta última, característica de las formas más avanzadas de la enfermedad, Figura 1). La lateralización de la clínica motora es característicamente representativa de la enfermedad, siendo habitual que se mantenga una asimetría persistente a lo largo de la enfermedad (9).

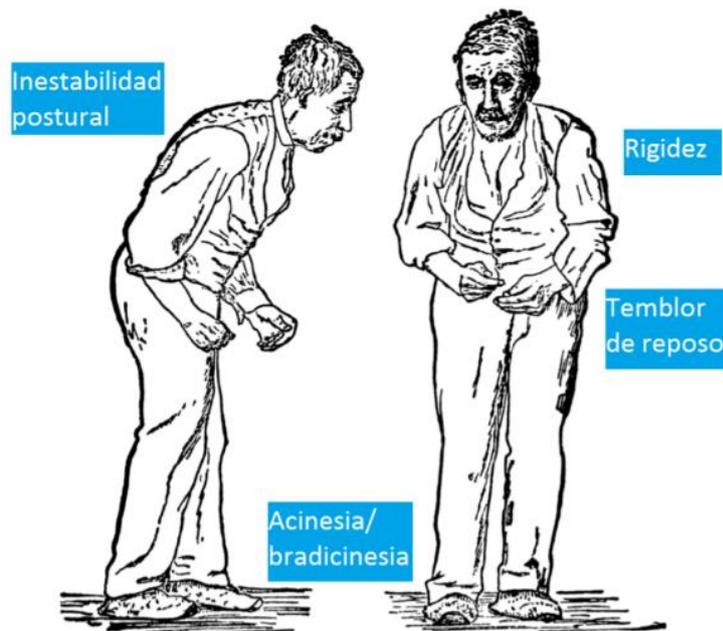


Figura 1. Síntomas motores clásicos en la enfermedad de Parkinson. Modificado de (10).

En la enfermedad de Parkinson además de síntomas motores podemos evidenciar la presencia de síntomas no motores, que como ya veremos más adelante en esta revisión, representan un elemento clave a la hora de valorar la repercusión de la EP sobre calidad de vida de estos pacientes (3).

Establecer un reconocimiento precoz e identificar el factor precipitante de estos síntomas no motores, resulta fundamental para manejar adecuadamente la enfermedad y poder instaurar una terapia dirigida (4).

Estos síntomas no motores se presentan en una gran proporción de pacientes, siendo habitual que algunos de ellos puedan incluso adelantarse varios años a la aparición de los síntomas motores clásicos. Dentro de la definición de síntomas no motores se incluyen algunos trastornos del sueño (despertares frecuentes, trastorno de conducta del sueño REM y somnolencia diurna), hiposmia, alteraciones del sistema nervioso autónomo (hipotensión ortostática, disfunción urogenital y estreñimiento), deterioro cognitivo, trastornos del estado de ánimo, dolor y psicosis (objetivo del estudio de esta revisión, (11)).

2.4. Diagnóstico

El diagnóstico en la enfermedad de Parkinson es clínico, requiriendo la presencia de 2 de 3 signos cardinales (12):

- temblor en reposo
- rigidez
- bradiquinesia

En la actualidad no existen biomarcadores, y los hallazgos de pruebas de imagen como la resonancia magnética o la tomografía computarizada no son significativos (13).

2.5. Tratamiento

El objetivo del tratamiento en la enfermedad de Parkinson se establece en base al control de los signos y los síntomas durante el mayor periodo posible de tiempo, mientras que de forma simultánea se trata de minimizar la aparición de efectos adversos.

El tratamiento farmacológico de la EP podría dividirse en dos grandes grupos: terapia sintomática y terapia neuroprotectora o modificadora de la enfermedad, a pesar de que en la actualidad aún no se haya probado la eficacia de ninguna terapia perteneciente a este segundo grupo (2).

2.5.1. Terapia sintomática

La Levodopa, junto con la Carbidopa (inhibidor periférico de la L-aminoácido aromático descarboxilasa), se sigue considerando el “*gold standard*” del tratamiento sintomático en la EP. La Carbidopa inhibe la descarboxilación periférica de la levodopa evitando la transformación de ésta en dopamina a nivel de la circulación sistémica, permitiendo una mayor disponibilidad de la levodopa a nivel del sistema nervioso central (14).

Actualmente sigue siendo el fármaco más efectivo y con menor número de efectos adversos a corto plazo para el control de los signos y los síntomas motores en la EP, no obstante, su uso a largo plazo se ha asociado al desarrollo de fluctuaciones motoras (“*wearing-off*”) y disquinesias. Una vez que las fluctuaciones y las disquinesias se vuelven un problema recurrente, son difíciles de resolver (15).

Los Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO-B) se pueden considerar fármacos efectivos en el tratamiento de la EP durante los estadios más iniciales de la enfermedad. Estos fármacos proporcionan una considerable reducción de los síntomas, tienen pocos efectos adversos y según un metaanálisis de Cochrane, mejoran la calidad de vida a largo plazo en un 20-25% (16).

Los agonistas de la dopamina (ropinirol, pramipexol) reducen de forma moderada los síntomas de la enfermedad a la vez que retrasan el desarrollo de las disquinesias en comparación con la levodopa. A pesar de todo, es necesaria la realización de controles frecuentes en los pacientes que reciben esta medicación, dada la elevada tasa de incidencia de efectos adversos (17).

Una revisión de las bases de datos de Cochrane y PubMed desde 1990 a 2008 mostró que estos agentes aumentan en un 15% reacciones como somnolencia, sueño de inicio súbito, alucinaciones, edema y trastornos del control de impulsos (como en los juegos de azar, compras, uso de internet, alimenticios o conductas hipersexuales, (18)).

Durante el empleo de agonistas dopaminérgicos, debería de prestársele especial atención precisamente a la aparición de estos efectos secundarios, ya que los pacientes pueden ser reacios a hablar sobre ellos o directamente no relacionarlos con su tratamiento (19).

La terapia sintomática para la enfermedad de Parkinson generalmente proporciona un buen control de los signos motores de 4 a 6 años. Después de este tiempo, la discapacidad a menudo progresa a pesar del manejo y ajuste del tratamiento médico, y muchos de los pacientes desarrollan complicaciones motoras a largo plazo como fluctuaciones y disquinesias. Otra causa de discapacidad en la enfermedad tardía incluiría la inestabilidad postural, la demencia y los trastornos psicóticos (2).

Actualmente y como alternativa, a aquellos pacientes con fluctuaciones motoras y disquinesias refractarias al ajuste farmacológico se les puede proponer el recurso quirúrgico. La opción de preferencia se considera la estimulación cerebral profunda, (dirigida a estructuras tales como el tálamo, el núcleo subtalámico y el globo pálido, (20)), habiendo reemplazado esta técnica casi por completo al resto de opciones quirúrgicas neuroablativas.

La levodopa/carbidopa administrada mediante infusión de gel intestinal (de mayor estabilidad farmacocinética) está disponible en algunos países y actualmente se encuentra incluida en el estudio de varios ensayos clínicos (21).

2.5.2. Terapia neuroprotectora

La terapia neuroprotectora tiene como objetivo ralentizar, bloquear o revertir la progresión de la enfermedad. Estas terapias se definen de forma genérica como aquellas capaces de frenar el deterioro y la pérdida de neuronas dopaminérgicas en pacientes con EP.

A pesar de que aún no haya sido posible la verificación de la eficacia de ninguna terapia neuroprotectora, la comunidad científica no ha perdido el interés ni la esperanza en los efectos a largo plazo de los inhibidores de la MAO-B (22).

3. ¿Qué relación existe entre la enfermedad de Parkinson y la psicosis?

La psicosis es un término genérico utilizado en psiquiatría para referirse a un estado mental descrito como una escisión o pérdida de contacto con la realidad que de manera común se caracteriza por alterar el pensamiento (delirios) y la percepción (alucinaciones), y afectar a muchas otras esferas de la psicopatología (23).

3.1. Confluencia entre el Parkinson y la psicosis: un neurotransmisor, la dopamina

La dopamina es un neurotransmisor de la familia de las catecolaminas, responsable de la modulación de la recompensa, el placer y el movimiento.

Existen 5 tipos de receptores de dopamina (D1, D2, D3, D4, y D5), todos los cuales se acoplan a proteínas G. Podemos agruparlos en dos tipos de familias (24):

1. tipos D1 y D5: de características similares, se agrupan en la familia D1R (postsinápticos y generalmente excitatorios).
2. tipos D2, D3 y D4: se agrupan en la familia D2R (presinápticos y postsinápticos, generalmente inhibitorios).

3.1.1. Vías dopaminérgicas y trastornos asociados

En el cerebro, son cuatro las principales vías dopaminérgicas (Figura 2, (25)):

- **vía nigroestriada:** proyectada desde los núcleos dopaminérgicos de la pars compacta detrás de la sustancia negra del tronco encefálico hacia los ganglios basales y el núcleo estriado. Posee un papel crucial en la producción de movimiento como parte del circuito motor de los ganglios basales.
 - Implicada en la patogenia de la enfermedad de Parkinson.
- **vía mesocortical:** conecta el área tegmental ventral con la corteza prefrontal. Es esencial para la función cognitiva normal de la corteza prefrontal dorsolateral y parece estar involucrada en el control cognitivo, la motivación, y la respuesta emocional.
 - Se asocia a los síntomas negativos de la esquizofrenia (apatía, afecto plano, abulia y anhedonia).
- **vía tuberoinfundibular:** proyectada desde el núcleo arcuato del hipotálamo hasta la eminencia media. La dopamina liberada inhibe la secreción de prolactina desde la glándula pituitaria anterior mediante la unión a receptores D2.
- **vía mesolímbica:** la dopamina se sintetiza en los cuerpos neuronales dopaminérgicos situados en el área tegmental ventral y se transmite al sistema

límbico. Se sabe que la vía mesolímbica está asociada a la modulación de las respuestas conductuales frente a estímulos de gratificación emocional y motivación, es decir, es el mecanismo cerebral mediador de la recompensa.

- Relacionado los síntomas positivos de la esquizofrenia y la adicción a sustancias

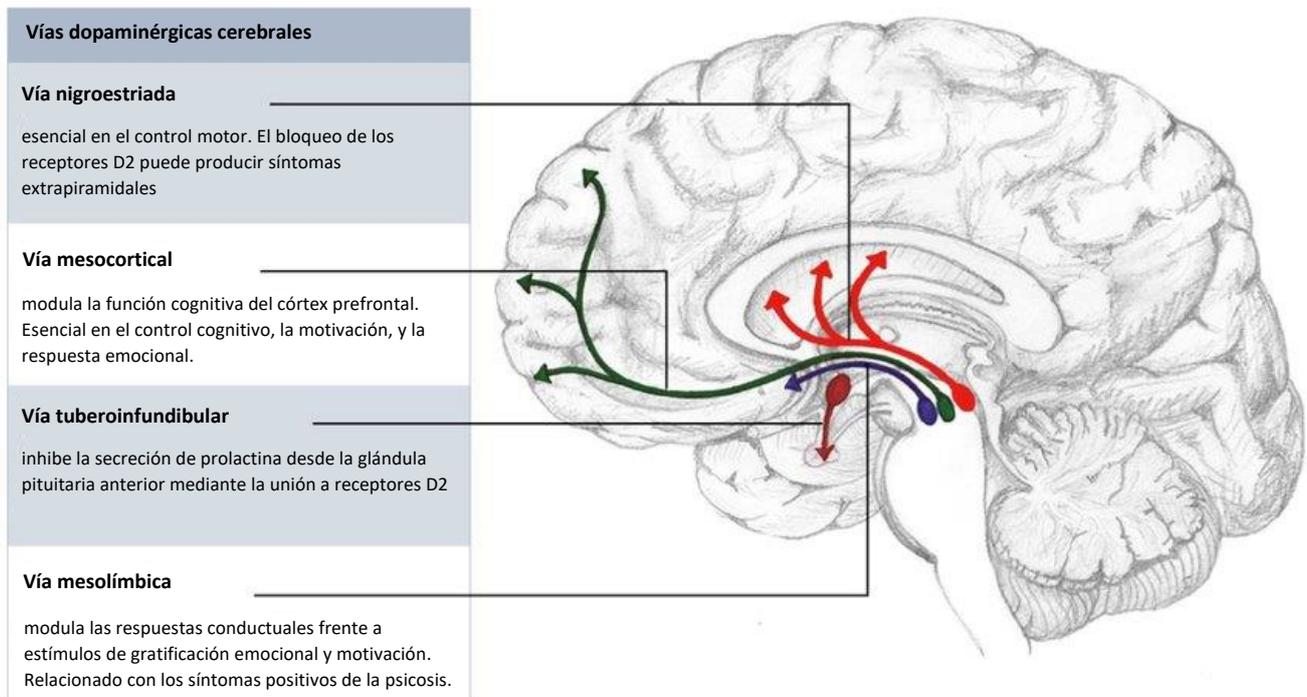


Figura 2. Vías dopaminérgicas cerebrales y su relación con los síntomas psicóticos. Modificado de (26).

3.2. Vías dopaminérgicas y enfermedad de Parkinson

Aún no hay unos criterios estandarizados para el diagnóstico de la enfermedad de Parkinson, pudiendo llegar a perderse hasta el 60-80% de las neuronas dopaminérgicas antes de que surjan signos motores (27). Los dos principales hallazgos patológicos en la enfermedad de Parkinson son (1):

- la pérdida de neuronas dopaminérgicas pigmentadas de la sustancia negra pars compacta.
- la presencia de cuerpos de Lewy.

Circuito motor de los ganglios basales y su relación con la enfermedad de Parkinson

Para entender la fisiopatología de la EP debemos considerar una premisa en primer lugar: las señales promotoras del movimiento generadas en la corteza cerebral son procesadas a través del circuito motor de los ganglios basales y regresan a la misma a través de una vía de retroalimentación.

La última vía eferente de este circuito motor de retroalimentación brota a través del globo pálido interno (GPi) y la pars reticulata de la sustancia negra (SNr). Esta última eferencia (inhibitoria) se dirige hacia la vía tálamo-cortical y suprime el movimiento. Dos vías son las principales dentro de este circuito motor de ganglios basales (28):

- **vía directa:** constituida por neuronas de alta densidad de receptores dopaminérgicos D1, se originan en el cuerpo estriado y proyectan conexiones inhibitorias sobre el GPi/SNr. La activación dopaminérgica de esta “vía directa” conduce a la inhibición de la última vía eferente inhibitoria del movimiento (GPi/SNr), estimulando en último lugar la actividad tálamo-cortical.
- **vía indirecta:** constituida por neuronas de alta densidad de receptores dopaminérgicos D2 originadas en el cuerpo estriado, proyectan conexiones inhibitorias sobre el globo pálido externo (Gpe), núcleo que ejerce una inhibición constitutiva sobre el núcleo subtalámico (NST). Durante la actividad del circuito indirecto la inhibición del Gpe produce una estimulación indirecta sobre el NST, núcleo con eferencias excitatorias sobre el GPi/SNr. Esta última activación del NST estimula a su vez los núcleos del GPi/SNr para producir una inhibición tálamo-cortical, proceso que expresa en último lugar la represión del movimiento.

La dopamina se libera desde la pars compacta de la sustancia negra (SNpc) hacia el cuerpo estriado para interactuar con receptores dopaminérgicos D1 (excitatorios) y receptores dopaminérgicos D2 (inhibitorios). De este modo activa la vía directa, inhibe la vía indirecta y estimula el movimiento (28).

En la enfermedad de Parkinson la disminución de la dopamina y su actividad sobre los receptores genera como consecuencia un aumento de la inhibición del GPi/SNr sobre la actividad tálamo-cortical a través de las vías directas e indirectas (Figura 3, (29)).

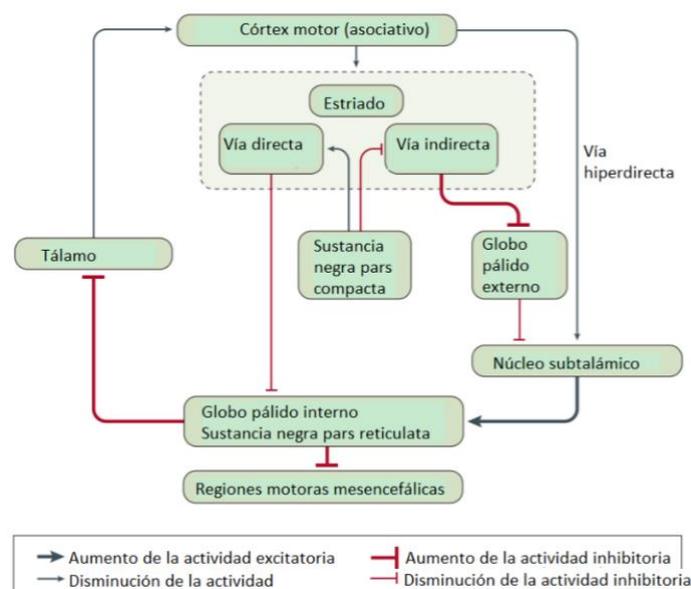


Figura 3. Cambios en la actividad del circuito motor de los ganglios basales en la enfermedad de Parkinson. Modificado de (29).

La existencia de una tercera vía hiperdirecta ha sido planteada, habiéndose especulado sobre la presencia de una vía accesoria inhibitoria de la vía directa dirigida a través del NST. Mediante esta tercera vía, la corteza sería capaz de activar el NST a través de conexiones excitadoras directas. A su vez, el núcleo subtalámico activado estimularía la actividad de los núcleos GPi/SNr aumentando la actividad inhibitoria sobre la vía tálamo-cortical (30). De esta forma, el córtex sería capaz de inhibir su propia función motora “bypassando” los ganglios basales.

3.3. Vías dopaminérgicas y psicosis

Buscando en la literatura, encontramos estudios relacionando la administración de estimulantes dopaminérgicos como las anfetaminas a individuos sanos y la inducción de síntomas psicóticos. Así mismo, otros estudios mencionan que personas enfermas de esquizofrenia son más sensibles a estos efectos (31).

Estos y otros ejemplos, refuerzan la teoría que propone la implicación del sistema monoaminérgico como mecanismo decisivo en el desarrollo de la fisiopatología de los trastornos psicóticos.

En la Figura 4 se representa gráficamente la estructura de las vías dopaminérgicas cerebrales y su relación con clínica psicótica.

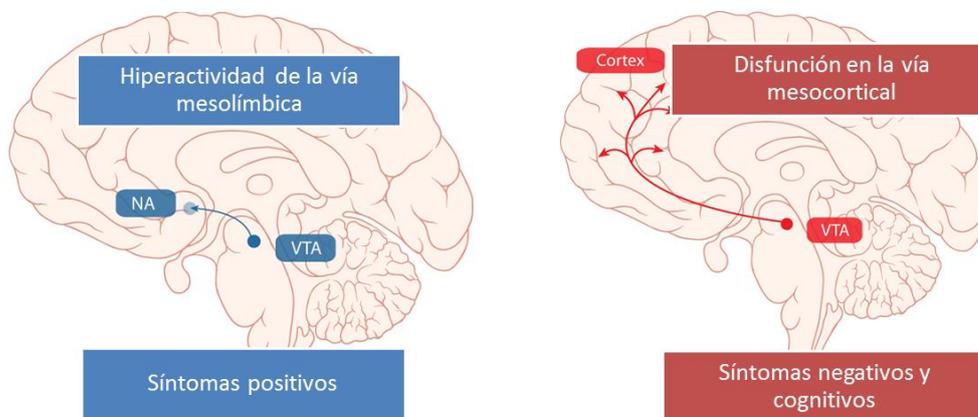


Figura 4. Vías dopaminérgicas involucradas en la fisiopatología de los trastornos psicóticos. Tomado de (32).

Varios estudios realizados con tomografía por emisión de positrones (PET) mostraron que los pacientes con esquizofrenia presentan un exceso de dopamina en ciertas regiones sinápticas subcorticales, con capacidad para liberar cantidades anormalmente altas de este neurotransmisor después del tratamiento con anfetaminas y una capacidad superior de síntesis de dopamina basal en comparación con los controles saludables. Esta respuesta exagerada se asocia fuertemente a la presencia de síntomas positivos en estos pacientes, siendo también predictiva de una respuesta positiva al tratamiento (33).

Ciertas anomalías dopaminérgicas pueden llegar a estar presentes tiempo antes de la aparición de la psicosis en la esquizofrenia, sugiriendo que estas alteraciones no sean consecuencia de los propios episodios psicóticos ni de la exposición a fármacos. De forma similar, sujetos con alto riesgo de padecer enfermedad psicótica mostraron tanto un mayor contenido de dopamina sináptica subcortical como una mayor capacidad de síntesis de dopamina basal (34).

En general, estos hallazgos en sujetos de alto riesgo psicótico son congruentes con los observados en la esquizofrenia y proporcionan una evidencia significativa de que las anomalías dopaminérgicas están presentes antes de la aparición de la psicosis, y son cruciales a la hora de entender la fisiopatología de la enfermedad (35).

4. Psicosis en la enfermedad de Parkinson

4.1. Introducción

La psicosis en la enfermedad de Parkinson es un trastorno frecuente: afecta cerca del 50% de los pacientes a lo largo del curso de la enfermedad y actualmente se considera uno de los principales retos terapéuticos en estos enfermos (36).

El desarrollo de síntomas psicóticos habitualmente se considera un efecto secundario de la terapia antiparkinsoniana, no obstante, su aparición de forma espontánea también es habitual (37).

Alucinaciones visuales menores, ilusiones y fenómenos de paso o de presencia pueden llegar a aparecer en fases muy iniciales de la enfermedad. Alucinaciones más severas, delirios y paranoias son síntomas psicóticos de estadios más avanzados del Parkinson, demencia y enfermedad por cuerpos de Lewy (38).

Muchos consideran a la EP un trastorno con afección casi exclusiva del movimiento, siendo menos conscientes de las muchas formas en las que la EP afecta a pacientes, cuidadores y familiares cuando hablamos de aspectos conductuales no motores de la enfermedad. El desarrollo de estos síntomas (como los trastornos psicóticos), pueden llegar a generar un impacto clave en la calidad de vida de los pacientes y su entorno (3).

Ciertos trastornos del sueño (como el trastorno de la conducta durante el sueño REM) pueden llegar a anticipar cualquier síntoma o signo motor por varios años (39), y la ansiedad y la depresión (que afectan a aproximadamente la mitad de la población con EP) antes consideradas respuestas emocionales derivadas del diagnóstico y las limitaciones del movimiento, ahora se determinan como posibles respuestas fisiológicas a la enfermedad (36).

A pesar de todo, afortunadamente una proporción cada vez mayor de enfermos, familiares y profesionales toman conciencia de la escala real que alcanza la enfermedad (Figura 5, (4)).



Figura 5. Síntomas visibles y síntomas ocultos en la EP. Modificado de (40).

En esta revisión, nuestro objetivo será proporcionar un enfoque práctico y actualizado de la psicosis en la EP, con especial énfasis en los mecanismos fisiopatológicos subyacentes y el posible tratamiento de esta afección con el fin de conducir a mejores estrategias de intervención en un futuro cercano.

4.2. ¿Qué es la psicosis en la enfermedad de Parkinson? Un poco de historia

La historia de la psicosis en la EP se remonta a principios del siglo XIX: para entonces, la presencia de trastornos mentales entre los pacientes con EP se describía como poco frecuente y se consideraba producto de la evolución crónica de la enfermedad. En años posteriores se reconocieron estados de confusión en pacientes tratados con levodopa, volviéndose a observar en pacientes bajo terapia con agonistas dopaminérgicos para dar lugar a las primeras especulaciones sobre la relación de estos síntomas con la propia terapia antiparkinsoniana. En 1995, Factor y colaboradores publicaron la primera revisión sobre la psicosis inducida por fármacos en la EP generando la primera conciencia internacional sobre esta complicación (37).

Actualmente y bajo varios términos de búsqueda relacionados con los síntomas psicóticos en la EP tales como alucinaciones, síntomas psicóticos, ilusiones, y delirios entre otros, se pueden encontrar más de 4000 artículos y revisiones que datan desde 1945 en la literatura actual (PubMed), siendo la primera descripción encontrada en un libro publicado en 1921.

4.3. Definiendo la enfermedad

No existe una definición específica para el concepto de psicosis de la enfermedad de Parkinson (PEP). La única definición propuesta de PEP la recoge un informe redactado

por un comité ad hoc. formado por una colaboración entre los Institutos Nacionales de Salud (NIH) y la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) y refiere así (41):

- síndrome en el que el paciente con EP experimenta alucinaciones o delirios de forma intermitente o continua durante 1 mes o más. Las alucinaciones pueden ser transitorias o estar continuamente presentes. El síndrome se subclasifica como PEP con o sin "insight" y con o sin demencia.

4.3.1. ¿Cuáles los síntomas psicóticos en la enfermedad de Parkinson?

Ilusiones: las ilusiones son casi siempre malinterpretaciones visuales, como confundir a oscuras una almohada con un gato. La gente normal experimenta ilusiones, (especialmente aquellas personas que necesitan gafas y no usan), sin embargo, este fenómeno sucede con mayor frecuencia y menor sentido de la realidad en personas con EP. No obstante, cuando observan la imagen de cerca las percepciones erróneas se resuelven y los pacientes son plenamente conscientes de su error (42).

Alucinaciones: percepciones sensoriales a pesar de que no exista un estímulo externo. Las alucinaciones visuales son las más comunes en la EP (Figura 6). Otras alucinaciones sensoriales (por ejemplo, auditivas) son menos comunes, pero ocurren a veces en conjunción con alucinaciones visuales (43).

Estas alucinaciones a menudo se clasifican como menores o mayores (41):

- las alucinaciones menores: estrictamente no encajan dentro de la definición académica de alucinación. Eventos de 'pasaje' (percepción irreal en el campo visual periférico) o 'presencia' (un sentimiento de que hay alguien, o menos comúnmente un animal, detrás de ellos o hacia un lado fuera del campo visual). Raramente molestan a los pacientes.
- las alucinaciones mayores: son distintas, los pacientes pueden ver, sentir o escuchar estímulos irreales como presentes. Aunque siempre son transitorias, duran lo suficiente como para ser percibidos con claridad y recurren con frecuencia.

Delirios: creencias falsas e irracionales que no se basan en la realidad. A diferencia de las alucinaciones, que generalmente no tienen asociaciones, los delirios tienden a ser de naturaleza paranoica. Delirios sobre infidelidad conyugal, clasificada como "delirios celotípicos", son bastante comunes. Al ser irracional la base de la creencia, no se puede razonar con los pacientes (37).



Figura 6. Dibujos de las alucinaciones de un paciente: refirió observar una familia viviendo entre las macetas de su casa. Le incomodaba no poder apartar la mirada por presentir que podrían causarle problemas. El dibujo de la izquierda es el “padre” escondiéndose “entre las hierbas”. Modificado de (44).

4.4. Prevalencia

La psicosis es un problema común en personas con EP. En un estudio basado en una comunidad de 245 personas con EP, la PEP fue evidente en el 17.8% al inicio del estudio, 35,9% después de 4 años, 51,5% a los 8 años y 48% (de los 25 restantes participantes con EP) a los 12 años. El 60% de las personas con EP describió alucinaciones o delirios en algún momento del estudio (45).

En Japón, una revisión de 1453 personas con EP describió síntomas psicóticos en el 29% de sujetos dentro de los 9 años desde el inicio de la enfermedad, y demostró que los pacientes de mayor edad tenían una tasa de síntomas psicóticos mayor del doble que aquellos pacientes más jóvenes (54% vs 22%). En el mismo estudio la presencia de psicosis se relacionó con la dosis de levodopa (46).

Tras las ilusiones, las alucinaciones visuales son el trastorno más frecuente en pacientes con EP bajo tratamiento. Se publicaron estudios de prevalencia describiendo alucinaciones visuales en torno al 30% de los pacientes dentro de este subgrupo (47).

4.5. Historia natural de la enfermedad

La psicosis en la EP generalmente se comporta como un trastorno progresivo y recurrente, incluso en aquellos pacientes en los que se trata con éxito (48).

Se considera que no tiene un curso uniforme, siendo muchos los factores que influyen en el carácter variable de la enfermedad (49):

- los efectos de los medicamentos
- la presencia (o no) de demencia
- las características de la demencia
- la presentación aguda/ insidiosa y su tratamiento

Un artículo propuso dividir la psicosis en la EP en cuatro subtipos (Tabla 1), cada uno con diferentes pronósticos y fisiopatología (50). Sin embargo, esta categorización requiere una revisión más compleja.

Tabla 1. Propuesta de clasificación clínico-etiológica de la psicosis en la enfermedad de Parkinson. Modificado de (50).

División propuesta para la psicosis en la enfermedad de Parkinson		
Subtipo	Característica principal	Causa
Tipo I	Síntomas debidos a problemas que no relacionados con la EP y su tratamiento	Enfermedad, cambio ambiental, delirio, síndrome de Charles Bonnet
Tipo II	Delirios aislados sin alucinaciones	Fármacos dopaminérgicos
Tipo III	Alucinaciones y/o delirios asociados a trastornos afectivos. No asociado a demencia	Disfunción serotoninérgica
Tipo IV	Alucinaciones y/o delirios asociados demencia	Demencia

4.5.1. ¿Cómo se desarrollan los síntomas? (Figura 7)

○ En fases tempranas de la enfermedad:

los síntomas experimentados incluyen alucinaciones de pasaje (donde una persona, animal o se ve un objeto indefinido que pasa brevemente en el campo visual periférico), ilusiones (como ver la rama de un árbol como si fuese un gato) y alucinaciones de presencia (un sentimiento que alguien está cerca, (38))

○ Más adelante en la EP:

se producen alucinaciones visuales formadas, típicamente de animales o personas. El *insight* (es decir, el reconocimiento de que las experiencias son alucinaciones) se conserva en etapas tempranas y medianas de la enfermedad, pero se pierde en las etapas más avanzadas, con la aparición de delirios y alucinaciones multimodales (38).

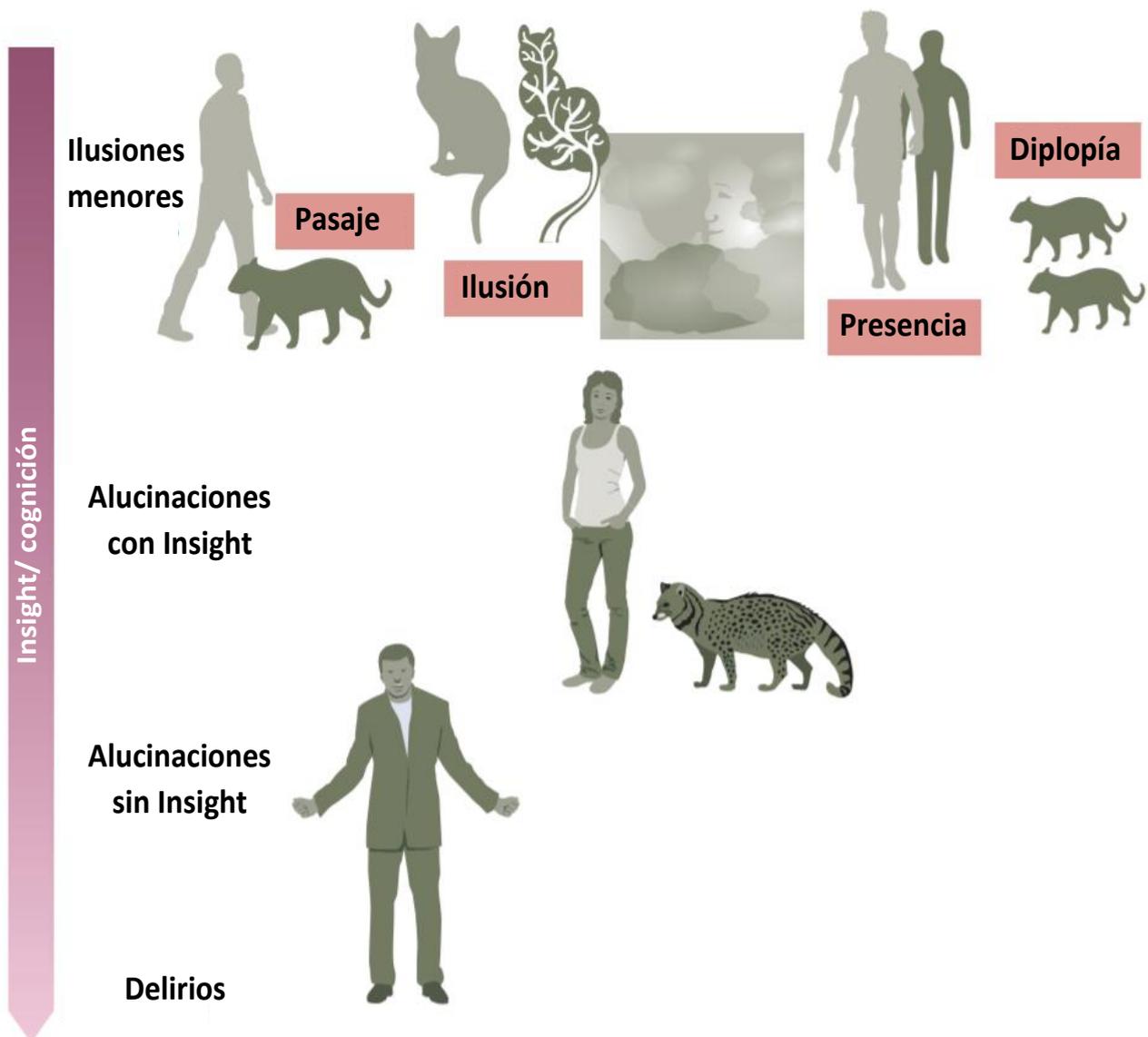


Figura 7. La disminución cognitiva y la pérdida del "insight" es paralela a la progresión de los síntomas como se muestra en la ilustración (flecha de la izquierda que va desde el sombreado oscuro con cognición/percepción intacta al sombreado claro con cognición/"insight" deficiente). Modificado de (38).

4.6. Fisiopatología

Los mecanismos subyacentes a los trastornos psicóticos en la enfermedad de Parkinson aún se desconocen. Actualmente se sugiere que los síntomas de la enfermedad puedan ser el resultado de una particular interacción entre los fármacos usados en el tratamiento (factores exógenos) y la propia patología de la EP (factores endógenos) (51).

Cuando tratamos de estudiar la fisiopatología de la PEP nos topamos diferentes cuestiones que manifiestan la complejidad del problema: cuando empleamos fármacos antiparkinsonianos (exceptuando fármacos anticolinérgicos) en pacientes sanos, los

síntomas psicóticos son un efecto secundario muy infrecuente, pero al mismo tiempo estos fármacos parecen despertar síntomas psicóticos en pacientes con EP que permanecían asintomáticos previo al tratamiento (52).

La literatura sobre la PEP recoge mayoritariamente estudios que consideran únicamente la aparición de alucinaciones visuales en los pacientes, dejando a un lado alucinaciones de otro carácter o delirios. La complejidad del análisis se acentúa debido a la variabilidad de la patología y del tratamiento y la frecuente superposición clínica y patológica con otras enfermedades como la demencia con cuerpos de Lewy (DCL) (53).

Si bien es cierto que casi todos los pacientes con diagnóstico de EP están bajo un tratamiento estandarizado para el manejo de los síntomas motores, muchos de estos pacientes consumen simultáneamente otra variedad de fármacos psicoactivos (anticolinérgicos, antidepresivos, benzodiazepinas...) en relación con diversas comorbilidades, haciendo muy complejo el estudio por su carácter multifactorial (54).

Resulta igual de importante tener en cuenta (sin dejar a un lado la alteración dopaminérgica) otros estudios sobre diversas alteraciones neuroquímicas (serotonérgicas y colinérgicas), factores genéticos y ambientales, y anomalías en el procesamiento estructural y visual de estos pacientes que han llegado a relacionar estos procesos con la posible patogenia de la enfermedad (55).

4.6.1. Dopamina

Se ha descrito una firme asociación entre síntomas psicóticos y dopamina a través de la acción de la levodopa y de los agonistas dopaminérgicos, sin embargo, es sorprendente que no se haya demostrado una relación dosis-respuesta entre ambos factores (56).

Las alucinaciones no se asocian por norma a las respuestas "ON" de estos fármacos dopaminérgicos (cuando es probable que los niveles cerebrales de dopamina estén en su punto máximo), o con la aparición de discinesias (cuando generalmente son señal de la presencia de altos niveles séricos de dopamina). De hecho, muchos pacientes refieren que las alucinaciones les ocurren casi únicamente en el periodo nocturno al despertar o de madrugada, cuando es previsible que los niveles de dopamina sean bajos o mínimos. De forma extraordinaria y sorprendente, otros enfermos sí que llegan a establecer una relación directa entre niveles dopaminérgicos y síntomas (57).

En un experimento para determinar una relación dosis-respuesta entre niveles séricos de levodopa y alucinaciones, pacientes que referían alucinaciones sistemáticamente nocturnas fueron llevados a centros hospitalarios y se les infundió levodopa IV produciendo niveles séricos de la droga considerablemente superiores a los que hubiesen presentado los pacientes en sus casas. Ningún paciente alucinó en el hospital, mostrando una vez más la tan compleja naturaleza de las alucinaciones (56).

Una hipótesis fisiopatológica similar a la tesis dopaminérgica de la esquizofrenia, pretende establecer una teoría explicativa sobre los fenómenos disquinésicos argumentando que la activación dopaminérgica crónica y oscilante a largo plazo sobre las regiones mesolímbica y mesocortical del cerebro podría generar una hipersensibilidad neuronal reactiva a tal estímulo, produciendo los síntomas (58).

Sin embargo, entre los argumentos en contra de esta teoría encontramos informes como el siguiente: en un estudio, el 42% de los pacientes con EP recién diagnosticado sin haber llegado a recibir aún tratamiento para la enfermedad refirió haber tenido síntomas psicóticos menores y transitorios meses antes del diagnóstico, y sólo el 5% de un grupo de control emparejado por edad sin tratar y sin EP llegó a referir de estos síntomas (47). Es decir, el germen de los trastornos psicóticos ya está presente en estos pacientes de forma anterior respecto al inicio del tratamiento antiparkinsoniano.

4.6.2. Serotonina

La idea sobre una posible participación serotoninérgica en la fisiopatología de la PEP surgió inicialmente en base a observaciones empíricas: se advirtió que varios fármacos reductores de la actividad serotoninérgica tenían la capacidad de aliviar los síntomas psicóticos, y se investigó al respecto (59).

La clozapina se une con alta afinidad a los receptores de serotonina 5HT_{2A}, tiene una menor afinidad por los receptores de dopamina D₂, y a dosis bajas reduce los síntomas psicóticos sin empeorar la función motora (60).

Esta efectividad farmacológica condujo al desarrollo de la pimavanserina, un fármaco más selectivo para los receptores 5HT_{2A} que para otros receptores 5HT sin efecto sobre receptores dopaminérgicos ni sobre otros sistemas de neurotransmisores (61).

Sin embargo, la ausencia de beneficio obtenido a través del empleo de la olanzapina (un antipsicótico de segunda generación que bloquea los receptores de dopamina D₂ y de serotonina 5HT_{2A}) recuerda la complejidad de la fisiopatología de la PEP. La olanzapina no solo no mostró eficacia en el tratamiento de la psicosis de estos pacientes, si no que mostró como efecto secundario un empeoramiento de la función motora (62).

Actualmente y mediante pruebas de neuroimagen, algunos estudios demostraron efectivamente la participación fisiopatológica de la serotonina en la PEP. Exploraciones con PET mostraron un aumento significativo de los niveles de 5HT_{2A} en las vías visuales ventrales, la corteza prefrontal dorsolateral, la corteza frontal medial y la ínsula en pacientes con EP que experimentaron alucinaciones visuales (63).

Otros hallazgos demostraron un mayor número de receptores 5HT_{2A} en la corteza temporal de pacientes con EP y alucinaciones visuales (64) y una asociación entre el polimorfismo del transportador de serotonina (5HTTLPR) y los delirios en pacientes con demencia por cuerpos de Lewy (DCL) (65).

4.6.3. Vías colinérgicas

La relación entre déficit colinérgico y la psicosis se establece en base a algunos principios:

- los pacientes con EP y DCL tienen un mayor déficit colinérgico que aquellos con enfermedad de Alzheimer.
- los fármacos anticolinérgicos inducen PEP (66).
- los inhibidores de la colinesterasa reducen los síntomas psicóticos en la DCL y en la demencia por enfermedad de Parkinson (DEP, (53)).
- existe una asociación entre la demencia y la PEP.

Los pacientes con DEP tienen un déficit colinérgico significativamente mayor que los pacientes con EP sin demencia(67) y un déficit mayor del observado en la enfermedad de Alzheimer(68). Sin embargo, los pacientes con enfermedad de Alzheimer tienen significativamente menos probabilidades de desarrollar alucinaciones o psicosis que los pacientes con EP tratados con antiparkinsonianos.

Los hallazgos patológicos son limitados precisamente por la cantidad reducida de estudios sobre los mismos. Se describió la presencia de un elevado número de cuerpos de Lewy en la amígdala y en el hipocampo (regiones cerebrales con elevada actividad colinérgica) de aquellos pacientes con EP y alucinaciones visuales, sin embargo, no se encontraron diferencias respecto a aquellos pacientes sin clínica psicótica (69).

Otro estudio retrospectivo de 788 autopsias cerebrales de pacientes con alguna forma de parkinsonismo, encontró una fuerte correlación entre las alucinaciones visuales y la presencia de cuerpos de Lewy en el lóbulo temporal inferior (densamente colinérgico), pero no fue concluyente respecto a las investigaciones en la amígdala ni en el hipocampo (70).

Hay estudios neuroquímicos que asocian la función colinérgica cerebral reducida (representando mediante la acetiltransferasa de colina) en el lóbulo frontal y la corteza temporal de pacientes con DCL con la presencia de alucinaciones (71), y estudios moleculares que plantean una posible asociación entre el desarrollo de los delirios y una regulación positiva de los receptores muscarínicos presinápticos M1 y M2 (72).

Las investigaciones sobre la implicación colinérgica en la PEP aún se están comenzando a desarrollar, siendo éste un campo al que se le atribuyen grandes expectativas a la hora de ampliar el entendimiento de la fisiopatología de la enfermedad y potenciar su desarrollo en el futuro.

4.6.4. Otras alteraciones neuroquímicas sin identificar

Es probable que en la fisiopatología de la psicosis en la EP participen otras alteraciones neuroquímicas aún sin identificar. La amantadina (antidisquinético utilizado en clínica) produce los mismos síntomas psicóticos que las drogas dopaminérgicas y anticolinérgicas. Si bien efectivamente se cree que posee actividad anticolinérgica y prodopaminérgica, su antagonismo glutamatérgico podría llegar a explicar su eficacia en el tratamiento de las discinesias generadas por la levodopa en la EP (73).

4.6.5. Anomalías estructurales

Estudios de RMN han llegado a plantear que en el cerebro de pacientes con PEP se desarrolla una reducción volumétrica de materia gris en regiones visuales, frontotemporales y límbicas. De esta forma, se podría llegar a establecer una posible relación directa entre volumen cerebral (evaluado mediante pruebas de imagen) y sintomatología (74).

Otros estudios emplearon diferentes técnicas de imagen como la tractografía comparando pacientes alucinadores y no alucinadores. Estos informes refirieron la presencia de alteraciones conectivas en áreas cerebrales implicadas en la atención y el procesamiento visual, observándose incrementos (75) y reducciones (76) de la densidad conectiva sobre diversas regiones cerebrales.

Un estudio tractográfico particularmente creativo, estableció una relación entre conectividad e imagen densitográficamente cuantitativa, comparando la “capacidad de imaginación” de pacientes con EP con y sin alucinaciones visuales con los pacientes control sin enfermedad. Entre las conclusiones del estudio, se describió una mayor respuesta “imaginativa” en aquellos pacientes alucinadores con EP (77).

4.6.6. Genética

Es probable que la genética juegue un papel muy importante en el desarrollo de la EP, estando algunas formas genéticamente determinadas de la enfermedad de una forma cada vez más asociada a la PEP. Desarrollaremos estos aspectos ampliamente más adelante en esta revisión (78).

4.6.7. Factores ambientales

Ambientes estimuladamente pobres

La aparición de alucinaciones depende en gran medida del estado de alerta. A pesar de haberse descrito síntomas en estados de mayor actividad, es más probable que se

refieran síntomas en entornos de baja estimulación, como cuando un paciente está solo en casa por la noche viendo la televisión o se despierta para ir al baño (79).

Anomalías en el procesamiento visual

La asociación entre discapacidad visual y alucinaciones visuales subraya la importancia del entorno en el desarrollo de este fenómeno (80,81).

La fenomenología de las alucinaciones visuales refleja la naturaleza variable de la fisiopatología subyacente: mientras que algunos pacientes alucinan en la oscuridad refiriendo una reversibilidad de la condición al iluminar el espacio, otros pacientes refieren estos síntomas únicamente en entornos luminosos. Estudios de resonancia magnética funcional demostraron diferentes respuestas cognitivas en referencia a ciertos estímulos (como luces intermitentes o imágenes faciales) en pacientes alucinadores respecto a aquellos pacientes que no alucinaban. Aun así, los números son pequeños y faltan estudios confirmatorios (82).

4.7. Etiología y factores de riesgo

Se han descrito varios factores de riesgo relacionados con el desarrollo de la psicosis de la enfermedad de Parkinson (Tabla2).

Tabla 2. Principales factores de riesgo para el desarrollo de psicosis en la EP. Modificado de (83).

Principales factores de riesgo para el desarrollo de psicosis en la enfermedad de Parkinson

- Fármacos antiparkinsonianos
- Disfunción cognitiva
- Trastorno de conducta del sueño REM
- Disfunción visual
- Excesiva somnolencia diurna
- Disfunción autonómica
- Duración de la enfermedad de Parkinson
- Mayor edad de inicio de la EP

REM: siglas de Rapid Eye Movement o MOR (Movimientos Oculares Rápidos)

Desarrollaremos resumidamente cada uno de ellos:

4.7.1. Fármacos

Los fármacos se siguen considerando el principal factor de riesgo para el desarrollo de la PEP. Todos los fármacos antiparkinsonianos se han asociado al desarrollo de alucinaciones, ilusiones y delirio. Es importante recordar que aquellos fármacos no involucrados directamente en el tratamiento de la EP (en particular anticolinérgicos típicamente usados para tratar los síntomas de la vejiga hiperactiva), también pueden llegar a contribuir al desarrollo de síntomas psicóticos. Ansiolíticos, hipnóticos y antidepresivos tricíclicos también se consideran potenciales factores de riesgo (83).

Los siguientes fármacos se consideran un potencial factor de riesgo (84):

- levodopa
- agonistas dopaminérgicos
- amantadina
- inhibidores de la monoaminoxidasa IMAO-B
- inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa (COMT)
- fármacos anticolinérgicos
- ansiolíticos e hipnóticos
- antidepresivos tricíclicos

Nota: los IMAO-B y los inhibidores de la COMT habitualmente producen síntomas psicóticos en combinación con la Levodopa ya que su acción genera un aumento de los niveles dopaminérgicos cerebrales.

¿Cómo podríamos empezar a reducir la medicación?

Cada una de estas familias farmacológicas a pesar de actuar fundamentalmente en diferentes sistemas de neurotransmisión, parecen producir síndromes psicóticos idénticos, haciendo más probable que padezca síntomas psicóticos un paciente polimedicado que otro en monoterapia.

La mayoría de los autores cuando recomiendan una secuencia en la que los psicofármacos usados en la EP debieran retirarse en caso de psicosis, sugieren el siguiente orden: primero suspender los anticolinérgicos, luego la amantadina, seguido los agonistas de dopamina, los inhibidores de la MAO-B, los inhibidores de la COMT y por último la levodopa (85).

4.7.2. Cognición

Para pacientes ya tratados con psicofármacos, el déficit cognitivo es el principal factor de riesgo respecto al desarrollo de psicosis (86).

Es interesante la descripción que se hace en un estudio sobre la implicación de la demencia como factor de riesgo para el desarrollo de alucinaciones en pacientes con EP, sin embargo, no relaciona la demencia con la aparición de delirios (50).

4.7.3. Capacidad visual

Las manifestaciones de la EP sobre la capacidad visual como la reducción de la sensibilidad al contraste y el aumento leve de la diplopía horizontal, es generalmente subclínica (87).

Se debe considerar que en la EP existen problemas visuales asociados a la edad como degeneración macular y glaucoma. Varios informes estudiaron el grado de discapacidad que estas patologías podían llegar a producir, estableciendo una relación directa entre la disfunción visual y el riesgo elevado de padecer alucinaciones visuales (80,88). El mecanismo subyacente permanece aún sin determinar.

4.7.4. Pérdida de audición y olfato

Aunque la pérdida auditiva es común para el grupo de edad de la mayoría de los pacientes con EP (89), aún no se describió una posible asociación con las alucinaciones auditivas (no significando que no las haya).

De mayor interés es el bajo número de alucinaciones olfativas en la PEP (43), ya que la pérdida olfatoria es una característica temprana de la enfermedad. En el momento del diagnóstico, la mayoría de los pacientes con EP tienen reducciones significativas del olfato (90).

4.7.5. Trastornos del sueño

El trastorno del comportamiento del sueño en fase REM es bastante común en personas con EP, considerándose un factor de riesgo importante para el desarrollo de PEP, especialmente alucinaciones visuales (91).

4.7.6. Genética

Los aspectos genéticos de los síntomas no motores en la EP apenas se están comenzando a investigar, obstaculizados por la realidad de que la mayoría de los pacientes con EP no se someten a pruebas genéticas (92).

Los genes implicados más frecuentemente encontrados hasta el momento y relacionados con la EP son los genes LRRK2 y GBA. Se encontró que el gen LRRK2 (principio monogénico más habitual de EP) confiere por lo general un pronóstico más benigno a la EP que aquel asociado al gen GBA, habiéndose demostrado que los pacientes con EP y mutaciones GBA tienen un elevado riesgo de demencia y psicosis.

A continuación, desarrollamos brevemente la implicación de estos genes:

- **LRRK2 (Leucine Rich Repeat Kinase 2):** también conocido como DARDARIN o PARK8, está asociado al mayor número de parkinsonismos autosómicos dominantes, recesivos y esporádicos identificados hasta la fecha, existiendo más de 100 mutaciones diferentes de LRRK2 asociadas con la EP. La forma más común es la variante Gly2019Ser, se asocia con el 2% de los pacientes con EP en los EE. UU., el 5% de los pacientes con EP en general, el 20% de los pacientes judíos asquenazis y el 40% de las personas descendientes de árabes bereberes del norte de África (93). El gen está involucrado en una gran cantidad de actividades, incluida la función de la membrana mitocondrial. Se estudió genéticamente a 236 pacientes judíos asquenazis con EP, evaluando simultáneamente síntomas no motores como la psicosis con el siguiente resultado: 66 tenían mutaciones LRRK2, 78 mutaciones GBA y 12 tenían mutaciones GBA y LRRK2, encontrándose una mayor prevalencia de psicosis en aquellos pacientes con una mutación GBA aislada en comparación con aquellos otros que sólo tenían LRRK2 o tenían ambas (94).
- **GBA (Glucocerebrosidasa):** mutaciones heterocigotas en el gen GBA codificantes de la proteína β -glucocerebrosidasa son un factor de riesgo genético importante para la EP y DLB (95). Es probable que mutaciones de GBA puedan estar asociadas al desarrollo de demencia y psicosis: en comparación con portadores de mutaciones que no son GBA, se encontró que el riesgo de demencia aumentó hasta ocho veces y el riesgo de psicosis llegó a tres (96). Un metaanálisis reciente concluyó que las mutaciones de GBA están asociadas con un riesgo 2.4 veces mayor de deterioro cognitivo y un riesgo 2.2 veces mayor de psicosis (97). Si bien no se conocen los mecanismos precisos por los que aumenta la susceptibilidad a la neurodegeneración en los portadores de GBA, la evidencia sugiere la relación con una producción más extendida de la patología cortical con cuerpos de Lewy, presencia de patrones reducidos de activación cortical, mayores déficits colinérgicos y una mayor pérdida sináptica. En modelos animales se demostró la existencia de importantes vías biológicas vinculantes entre mutaciones GBA, deterioro cognitivo y psicosis (98).

4.8. Diagnóstico

Si bien no existen criterios diagnósticos validados para la psicosis en la enfermedad de Parkinson, es importante distinguir este cuadro de otras causas de psicosis (53).

Reconocer las características clínicas definidas de este trastorno no compartidas por otros síndromes psicóticos, comprender el momento del inicio y la duración de los síntomas de PEP y excluir diagnósticos diferenciales es fundamental para acertar en el diagnóstico. Algoritmo diagnóstico propuesto para la PEP (Figura 8, (41)):

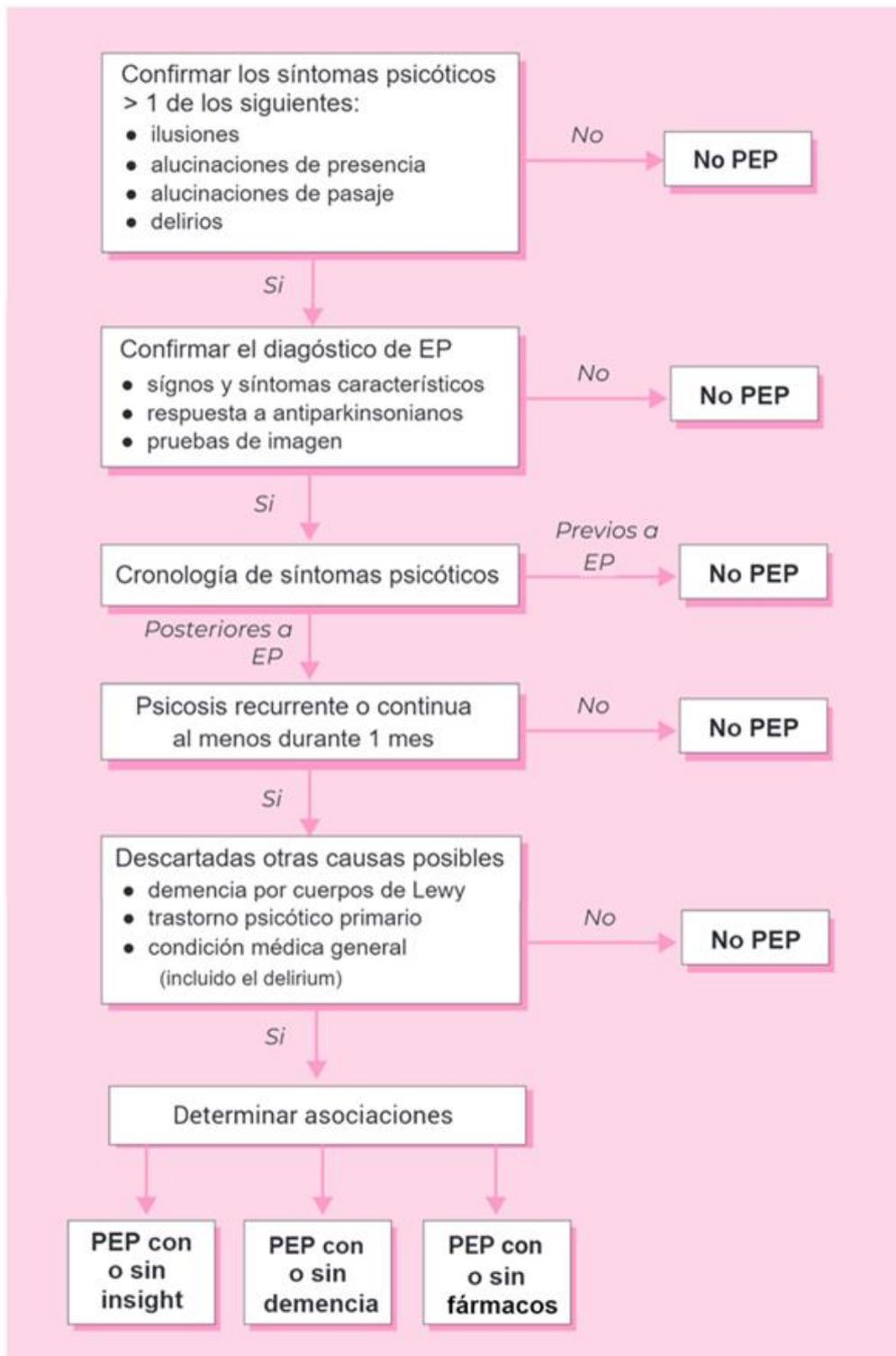


Figura 8. Criterios diagnósticos propuestos por Ravina y colaboradores en 2007. Modificado de (41).

Para comprender de primera mano las experiencias de los pacientes, visitar:

- <https://www.youtube.com/watch?v=Jmt3NRZLUM0&feature=youtu.be>

Cinco pacientes con EP describen su experiencia personal respecto a las alucinaciones que han sufrido a lo largo de la enfermedad.

4.9. Diagnóstico diferencial

Siempre debemos tener en cuenta la posibilidad de que aquello que consideramos un delirio del paciente, pueda efectivamente ser real. La pareja puede estar teniendo una aventura, el cuidador puede intentar robarle el patrimonio, la familia puede estar tratando de meterle en una residencia y el nieto puede ser un traficante de drogas.

Igualmente, también debemos valorar la posibilidad que ciertos trastornos anormales del comportamiento de estos pacientes no se originen siempre de forma secundaria a la presencia de alucinaciones o delirios.

Diagnóstico diferencial de las alucinaciones y los delirios en la EP (99):

- sueños vívidos
- trastorno de conducta durante el sueño REM
- somniloquia
- movimientos en fases no-REM
- confusión/alucinaciones hipnagógicas
- síndrome de Charles Bonnet
- delirium
- pérdida auditiva
- trastorno psiquiátrico primario
- la realidad

4.9.1. Sueños vívidos

Los sueños vívidos son el trastorno que habitualmente más se confunde con la PEP. Muchos pacientes (especialmente aquellos que toman levodopa o inhibidores de la colinesterasa) experimentan sueños vívidos, pudiendo llegar a parecer tan reales que se despierten pensando que estas experiencias ocurrieron verdaderamente en la realidad (100).

4.9.2. Trastornos del sueño

Si bien el trastorno del comportamiento del sueño durante la fase REM en pacientes con EP está ampliamente reconocido y estudiado, estos pacientes a menudo también presentan movimientos durante las fases no REM, sacudiendo brazos y piernas. Podemos diferenciarlo del trastorno en fase REM preguntando al paciente por sus sueños en el momento del suceso, ya que en este segundo tipo de trastornos cuando el paciente se despierta no conserva ningún recuerdo (101).

4.9.3. Síndrome de Charles Bonnet

Dado que las alucinaciones visuales son el síntoma psicótico más común, dentro del diagnóstico diferencial debemos incluir el síndrome de Charles Bonnet, trastorno en donde pacientes con discapacidad visual grave presentan alucinaciones visuales. Este

síndrome puede desarrollarse repentinamente tras una disminución visual aguda, y los pacientes pueden llegar a tener alucinaciones tan solo en el campo visual afectado (99).

4.9.4. Delirium/ síndrome confusional agudo

Fluctuación en el estado de alerta, orientación y cognición, a menudo indistinguible de la PEP (102).

4.9.5. Síntomas psicóticos asociados con trastornos psiquiátricos primarios

La distinción entre los síntomas psicóticos de la PEP y aquellos relacionados con la depresión, el trastorno bipolar o la esquizofrenia se fundamenta en el reconocimiento clínico los síntomas típicos de la PEP y atípicos para el trastorno psiquiátrico primario (103).

4.10. Escalas de evaluación

A lo largo de los años se propusieron diferentes escalas para tratar evaluar la gravedad de los síntomas en la PEP, no habiendo aún una escala “*gold standard*”.

Aquellas probadas hasta el momento demostraron no ser demasiado útiles aplicadas en la práctica clínica diaria ya que por lo general se hacen lentas en su empleo. "Ninguna escala evalúa adecuadamente la psicosis" (104).

No obstante, la “International Parkinson and Movement Disorder Society” formó un comité en 2008 para tratar de evaluar las diferentes escalas sobre PEP y de esta forma proporcionar recomendaciones (Ver anexo 1, (105)).

Como conclusión, se aconsejó el uso de una escala modificada de aquellas aplicadas durante décadas en la investigación de la esquizofrenia: la “*Clinical Global Impressions Scale*” (CGIS).

En la práctica clínica habitual la “CGIS” es la herramienta de evaluación más rápida y sencilla de manejar, reflejando una evaluación clínica más cercana a la realidad. El médico simplemente califica en una escala del 1 al 7, donde 1 es normal, 2 es límite y 3, 4 y 5–7 tienen enfermedades mentales leves, moderadas y severas, respectivamente. El CGIS no hace distinciones entre la presencia de alucinaciones y delirios, o la duración del problema, sino que simplemente atribuye un dígito a la gravedad del trastorno que afecta al paciente (Figura 9, (105)).

CGI-subscale	Score	Meaning of the score
<i>Severity of illness</i>		
Considering your total clinical experience with this particular population, how ill is the patient at this time?	1	Normal
	2	Borderline mentally ill, not at all ill
	3	Mildly ill
	4	Moderately ill
	5	Markedly ill
	6	Severely ill
	7	Among the most extremely ill patients
<i>Global improvement</i>		
Compared to his condition at admission to the project, how much has the patient changed?	1	Very much improved
	2	Much improved
	3	Minimally improved
	4	No change
	5	Minimally worse
	6	Much worse
	7	Very much worse

CGI = Clinical Global Impressions.

Figura 9. Escala de evaluación CGIS. Tomado de (106).

La CGI-improvement es una medida complementaria a la escala de gravedad de CGI descrita anteriormente que evalúa la mejoría una vez iniciado el tratamiento en una escala similar de siete puntos (105).

4.11. Tratamiento

El tratamiento de la PEP gira en torno a tres ejes: las terapias psicológicas, la reducción de dosis de fármacos desencadenantes y el tratamiento farmacológico dirigido.

En 2013, la *European Federation of Neurological Societies/Movement Disorder Society-European Section* (EFNS/MDS-ES) realizó una serie de recomendaciones sobre cómo afrontar el tratamiento de la PEP (85).

- 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.

4.11.1. Control de factores desencadenantes

Control de las infecciones

El desarrollo agudo de llamativos síntomas psicóticos debería motivar la búsqueda de posibles factores agravantes de la enfermedad, siendo las infecciones frecuentemente responsables directas de este fenómeno. Entre las más comunes se encuentran las infecciones de vejiga, las infecciones virales como la gripe, los virus gastrointestinales y las infecciones respiratorias (52).

A pesar de un curso generalmente asintomático, las familias a menudo reconocen el desarrollo insidioso de infecciones urinarias mediante cambios en el estado mental, empeoramiento de la confusión o alucinaciones (102).

Cambios en el entorno

Los cambios ambientales pueden desencadenar estrés, induciendo posteriormente síntomas psicóticos en los pacientes (38). Por ejemplo, los pacientes pueden tomarse unas vacaciones, dormir en un hotel o en la casa de un miembro de la familia y confundirse cuando se despiertan durante la noche, luego entrar en pánico por estar desorientados y alucinar o volverse paranoicos. Los cambios en las personas del entorno del paciente pueden desencadenar problemas similares. Por ejemplo: si un cónyuge o cuidador enferma y es hospitalizado, otro cuidador contratado que se une al hogar puede desencadenar una respuesta psicótica.

4.11.2. Reducir la polimedicación

Es importante revisar todos los fármacos administrados al paciente, incluidos aquellos que no tratan directamente la EP. Muchos de estos medicamentos, particularmente los anticolinérgicos (usados para tratar la vejiga hiperactiva), protagonizan el desarrollo de PEP, confusión y delirium.

Fármacos no-antiparkinsonianos relacionados con el desarrollo de psicosis (107):

- anticolinérgicos (oxibutinina y tolterodina)
- benzodiazepinas
- antidepresivos (mirtazapina y tricíclicos)
- narcóticos

Cuando no se pueden controlar los síntomas ajustando estos fármacos no dirigidos directamente contra la enfermedad, debemos empezar a considerar limitar los fármacos que usamos para mejorar la función motora de la EP (85).

Aunque la orientación más efectiva a la hora de reducir la medicación en la EP aún no se ha evaluado, es aconsejable utilizar el enfoque que han tenido durante décadas los profesionales de la epileptología (108): usar la menor cantidad de medicamentos posible (posiblemente a dosis más altas) en lugar de más fármacos a dosis más bajas.

Los pacientes y las familias a menudo pueden cooperar con el clínico, relacionando qué fármacos les resultaron de mayor utilidad durante el tratamiento. Si el incremento en la dosis de uno en particular o la introducción de un nuevo fármaco está temporalmente relacionado con el inicio o aumento de los síntomas psicóticos, podríamos considerar su retirada como un buen punto de partida.

Si por otro lado la psicosis surgió bajo un régimen farmacológico estable, el profesional debería ajustar los fármacos que considera tienen la mejor relación riesgo/beneficio.

Como se mencionó anteriormente, las guías recomiendan eliminar primero los anticolinérgicos (benztropina, trihexifenidilo y la mayoría de los medicamentos para la

vejiga hiperactiva), seguidos de amantadina, agonistas de dopamina, inhibidores de la monoamino oxidasa B (MAO-B) e inhibidores de catecol-O-metiltransferasa (COMT), con levodopa como última opción (85).

4.11.3. Tratamiento farmacológico

Cuando se adoptan las medidas genéricas oportunas, se reducen (en la medida de lo posible) las dosis de otros psicofármacos y a pesar de todo la clínica persiste, se debería empezar a considerar el tratamiento farmacológico dirigido. Para el tratamiento de la PEP se usan fundamentalmente antipsicóticos atípicos, siendo estos los que producen menos síntomas extrapiramidales (109).

Antipsicóticos atípicos

Este grupo de psicofármacos se podría denominar de forma más apropiada como "antipsicóticos de segunda generación", definiendo de esta forma aquellos compuestos introducidos en el mercado a partir del desarrollo de la clozapina. El problema con la etiqueta de "atípico" es la falta de consenso sobre lo que esto significa. Las principales características distintivas que separan los antipsicóticos "atípicos" de los "típicos" son la relativa ausencia de efectos secundarios extrapiramidales y la capacidad de bloquear simultáneamente receptores dopaminérgicos D2 y receptores serotoninérgicos 5HT2A. Sin embargo, hay que tener en cuenta que estos fármacos bloquean en diferente proporción los receptores 5HT2A y D2 y es difícil determinar qué significa ausencia "relativa" de efectos secundarios extrapiramidales (110). Recientemente, se introdujo el término "tercera generación" para clasificar algunos fármacos antipsicóticos como la Pimavanserina, compuesto que actúa como agonista inverso sobre los receptores de serotonina 5HT2A (61).

Clozapina

Aprobada en la UE para el tratamiento de la PEP cuando el tratamiento estándar ha fallado (es decir, después de abordar cualquier causa médica de psicosis y limitar el uso de medicación antiparkinsoniana en aquellos pacientes que preservan la función motora) (107). Mostró una eficacia y tolerancia extremadamente favorables en los primeros informes (60): no presentó empeoramiento motor (principal preocupación) y manifestó una mejoría de los síntomas psicóticos en pocos días.

Mecanismo de acción: su principal mecanismo de acción consiste en la unión transitoria y el bloqueo los receptores D2 y 5-HT2A. Se cree que parte del efecto terapéutico de la clozapina en la PEP está relacionado con el bloqueo de receptores serotoninérgicos (111).

Dosificación y eficacia: la clozapina es eficaz y generalmente bien tolerada en términos de función motora a una dosis media inferior a 37,5 mg al día. De hecho, el resultado de varios ensayos clínicos demostró que la clozapina era más efectiva tratando la PEP que tratando la esquizofrenia o cualquier otro trastorno neuropsiquiátrico (112,113).

La clozapina también posee un potencial efecto beneficioso aliviando el temblor de la EP, habiéndose llegado a utilizar para tratar este trastorno en caso de resistencia a otros fármacos (114).

Efectos adversos: desafortunadamente, la dosis más baja utilizada para tratar la PEP (entre una décima y una centésima parte de la dosis utilizada para tratar la esquizofrenia) no evita la necesidad de monitorización semanal de recuento granulocítico sanguíneo, ya que el riesgo de aparición de una granulocitopenia potencialmente mortal es independiente de la dosis administrada de fármaco (115). Estos resultados hicieron que se relegase el fármaco a una última línea terapéutica.

No siendo el único efecto secundario preocupante, la clozapina también puede inducir un síndrome neuroléptico maligno y discinesias tardías (las cuales involucran siempre a pacientes expuestos previamente a otros fármacos antipsicóticos). Sin embargo, el efecto secundario más habitual de este fármaco es el síndrome metabólico (hipertensión, aumento de peso, diabetes e hiperlipidemia), el cual parece surgir a partir de niveles farmacológicos que pacientes con EP rara vez alcanzan haciendo infrecuente su observación en la PEP (116).

Risperidona

Mecanismo de acción: antagonista selectivo monoaminérgico con una elevada afinidad frente a los receptores serotoninérgicos 5-HT₂ y dopaminérgicos D₂ (117).

La necesidad de monitorización hematológica semanal en pacientes tratados con clozapina resultó en un fracaso para aquellos que apostaban por ella como primera línea terapéutica. Por este motivo, a medida que los nuevos antipsicóticos de segunda generación comenzaban a estar disponibles empezaron a utilizarse para tratar la PEP.

Inicialmente, ciertos ensayos sugirieron que la risperidona (indicada principalmente para el tratamiento de la esquizofrenia, los trastornos bipolares y los trastornos agresivos en pacientes con demencia) pudiese no ser inferior a la clozapina en el tratamiento de la PEP. No obstante, informes más recientes describieron problemas motores severos y empeoramiento sintomático en pacientes con EP (118).

Olanzapina

En un primer momento se consideró a la olanzapina (aprobada principalmente para el tratamiento de la esquizofrenia, el trastorno bipolar y la depresión refractaria) como

una molécula de un elevado potencial terapéutico dada su mayor afinidad por los receptores de serotonina 5-HT₂ que por el receptor D₂ de la dopamina (119), llegándose a definir como extremadamente efectiva y tolerable en un estudio realizado con 15 pacientes con PEP (120).

Sorprendentemente, la dosis media requerida fue aproximadamente la mitad de la dosis utilizada en la esquizofrenia (a diferencia de la clozapina, que se administra a una décima parte de la dosis, (121)). Sin embargo, dos grandes ensayos clínicos doble ciego controlados con placebo advirtieron sobre el desarrollo de un serio empeoramiento motor y un fracaso en la mejoría de los síntomas psicóticos en estos pacientes (122). Otros ensayos clínicos tuvieron que ser abortados por problemas de seguridad debido al empeoramiento de la clínica extrapiramidal y la falta de eficacia (123).

Aripiprazol

El aripiprazol (indicado para el tratamiento de la esquizofrenia, el trastorno bipolar y el trastorno depresivo mayor) atrajo la atención de la comunidad científica respecto a la terapia de la PEP debido a su actividad como agonista parcial de los receptores D₂ de dopamina; se esperaba que mejorase la psicosis sin empeorar el parkinsonismo. Desafortunadamente, el aripiprazol no fue bien tolerado. Incluso a dosis bajas y titulación lenta aumentó el parkinsonismo, convirtiéndose en un fármaco inseguro en esta población (124). Estudios posteriores describieron durante su administración el desarrollo de parkinsonismo y discinesia tardía en pacientes sin EP (125).

Quetiapina

La quetiapina (aprobada para su uso en la esquizofrenia y la psicosis asociada con el trastorno bipolar y la depresión severa) se describió en numerosos informes como un antipsicótico eficaz sin apenas capacidad para deteriorar la función motora en pacientes con EP (126,127). Al igual que la clozapina, no indujo parkinsonismo y en raras ocasiones generó discinesia tardía en pacientes sin uso previo de neurolepticos.

Mecanismo de acción: con afinidad por los receptores 5-HT_{2A} y 5HT_{1A} serotoninérgicos y D₁ y D₂ dopaminérgicos, interacciona con otro amplio rango de receptores como los alfa 1 y 2 adrenérgicos y H₁ histaminérgicos (128).

Las dosis requeridas de quetiapina fueron mayores que las de clozapina, pero mucho menores que las utilizadas en la esquizofrenia. Sin embargo, cinco ensayos doble ciego controlados con placebo (cuatro en EP y uno en DCL) no encontraron ningún beneficio respecto al empleo terapéutico de la quetiapina en estos pacientes a pesar de ser bien tolerado desde la perspectiva de los efectos secundarios motores (129–131).

Es notable señalar que la quetiapina tiene un empleo generalizado en el tratamiento de la PEP a pesar de la falta de evidencia científica respecto a su beneficio (132).

Efectos adversos de los antipsicóticos atípicos

El perfil de efectos adversos siempre se debe tener en cuenta a la hora de escoger un tratamiento farmacológico. Tanto la quetiapina como la clozapina prolongan levemente el intervalo QT (siendo por tanto necesario un ECG basal antes de usar cualquiera de estos fármacos) y se cree que poseen cierto efecto sedante, considerándose una ventaja para pacientes con insomnio pero un problema para aquellos con somnolencia diurna excesiva (especialmente para los pacientes con demencia concomitante, que generalmente fluctúa a lo largo del día y empeora con el letargo). Ambos fármacos también elevan el riesgo de hipotensión ortostática, otro problema habitual en pacientes con EP (116).

Resulta fundamental tener en cuenta que todos los fármacos antipsicóticos suponen un riesgo reducido pero significativo de muerte prematura en pacientes de edad avanzada. Este problema es especialmente importante en el caso de la PEP, pudiendo llegar a elevar el riesgo de mortalidad de dos a cuatro veces en estos pacientes (133).

Aún no se identificó el motivo por el cual se eleva la mortalidad en personas con EP, pero algunos estudios en personas con enfermedad de Alzheimer sugieren que la vía mediadora incluiría la sedación, la deshidratación, la movilidad reducida y a menudo infecciones o eventos tromboembólicos (134).

Pimavanserina

Como ya mencionamos previamente, la pimavanserina podría ser el primer fármaco antipsicótico de esta nueva “tercera generación”. Aún no está claro por qué el bloqueo conjunto de los receptores dopaminérgicos D2 y serotoninérgicos 5HT2A deriva en la aparición de menos efectos secundarios extrapiramidales. Tratando de explicar este fenómeno, son múltiples los estudios que atribuyen a la serotonina un papel clave en el desarrollo fisiopatológico de los síntomas psicóticos en la EP, DCL y la enfermedad de Alzheimer (65).

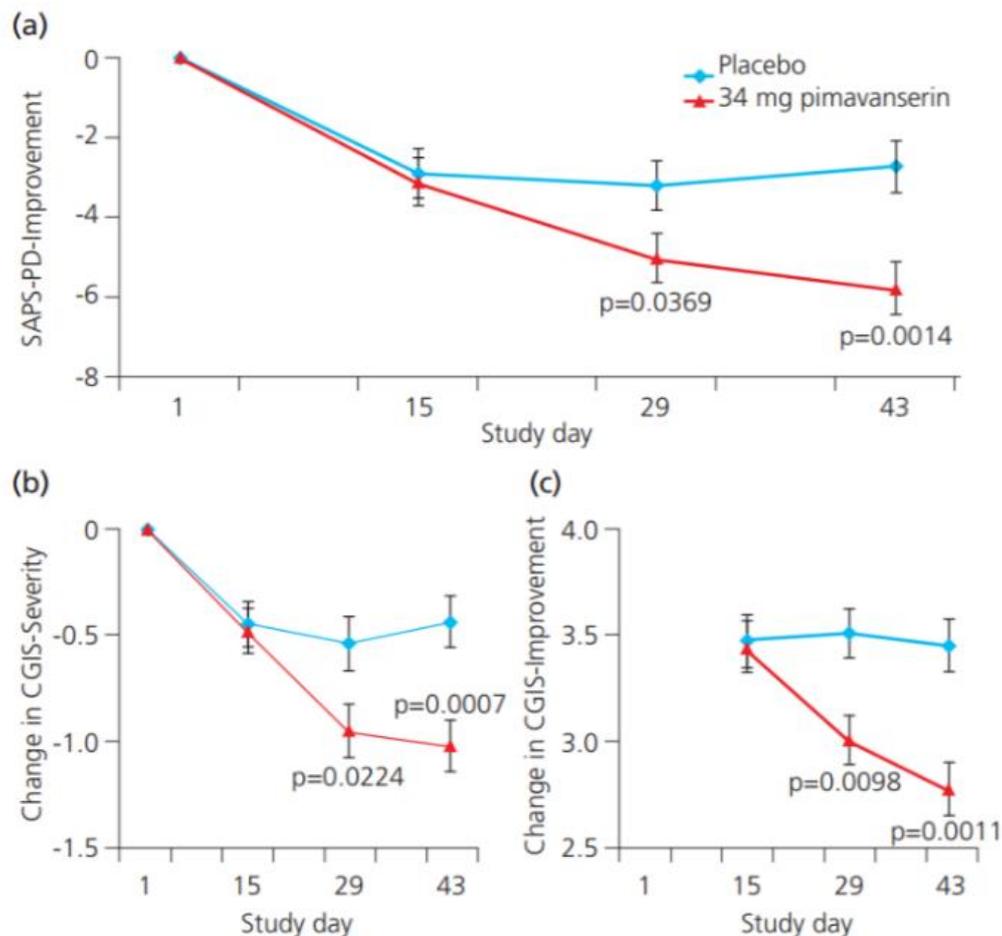
Varios estudios plantearon teorías muy interesantes sobre el efecto antipsicótico de la clozapina en pacientes con PEP: se produce a dosis tan bajas que es poco probable que la unión a los receptores D2 límbicos sea el mecanismo por el cual mejoran los síntomas psicóticos, siendo el bloqueo de los receptores 5HT2A una explicación más plausible para explicar este fenómeno (111). Estas hipótesis llevaron a la búsqueda de fármacos dirigidos específicamente contra el receptor 5HT2A, siendo la pimavanserina uno de los productos de estas investigaciones.

Mecanismo de acción: la pimavanserina (agonista inverso de 5HT2A) es una pequeña molécula con capacidad de bloquear la actividad basal del receptor (a diferencia de los antagonistas que inhiben la estimulación pero no bloquean la actividad de reposo del mismo). No tiene ningún efecto sobre los receptores 5HT2B y posee 40 veces menos actividad sobre los receptores 5HT2C que sobre 5HT2A. A diferencia del resto de

antipsicóticos, no tiene afinidad por los receptores dopaminérgicos ni ningún otro receptor neuronal (61).

Dosis y eficacia: la pimavanserina fue aprobada en los EE. UU. para el tratamiento de la PEP a una dosis de 34 mg / día siguiendo los resultados de un ensayo clínico de fase III (135). Aún no está aprobada en Europa para el tratamiento de estos síntomas a pesar de la puesta en marcha de varias investigaciones respecto a su uso en el tratamiento del trastorno depresivo mayor, la psicosis relacionada con la demencia y la esquizofrenia (136).

En un ensayo clínico, 199 personas con PEP se inscribieron en 52 centros de EE.UU. Inicialmente y durante dos semanas antes de instaurar el tratamiento, los participantes recibieron una breve terapia psicosocial para reducir el efecto placebo que se cree fue factor de confusión estudios anteriores. Una vez iniciado el tratamiento y pasadas las primeras 2 semanas, hubo una diferencia no significativa respecto a la Evaluación de los Síntomas Positivos (SAPS-PD), pero a las 4 semanas y en el punto final del estudio a las 6 semanas se observó una mejora estadísticamente significativa en el SAPS-PD y CGIS para la gravedad y la mejoría de la enfermedad, y una reducción significativa de la carga para los cuidadores (Figura 10, (135)).



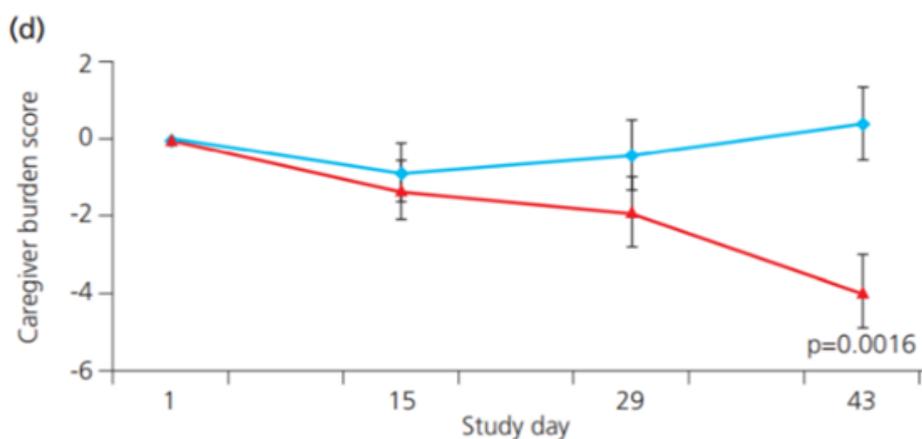


Figura 10. Efecto de la pimavanserina en el tratamiento de la PEP a lo largo de 6 semanas. A partir de la semana 4, mejoría estadísticamente significativa en: (a) Escala para la Evaluación de síntomas positivos (SAPS-PD), (b) Escala de impresiones clínicas globales (CGIS), (c) Escala de mejoría de CGIS y (d) carga sobre el cuidador. Tomado de (135)

La calidad del sueño y la somnolencia diurna mejoraron también en un grado estadísticamente significativo. Hubo alguna evidencia sobre un mayor efecto en aquellas personas tratadas simultáneamente con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y en el subgrupo de pacientes con deterioro cognitivo significativo (137). Ambos hallazgos merecen investigaciones más detalladas en el futuro.

Efectos adversos: los eventos adversos observados fueron mínimos, exceptuando un "pequeño pero significativo aumento en el intervalo QT electrocardiográfico sin asociación con eventos adversos cardíacos". En total, hubo tres muertes en el grupo tratado con pimavanserina en comparación con la única que hubo en el grupo tratado con placebo, una diferencia no significativa a pesar de que las cifras tan pequeñas impiden un análisis válido (135).

Inhibidores de la colinesterasa

Varios estudios en Japón y en Europa sobre el uso de inhibidores de la colinesterasa describieron un beneficio significativo respecto a la calidad de las funciones cognitivas y los síntomas neuropsiquiátricos generales en pacientes con DCL (actualmente considerándose fármacos de primera línea en la práctica clínica respecto al tratamiento de los síntomas psicóticos en estos pacientes, (138)).

Las indicaciones, sin embargo, son menos claras respecto a la demencia asociada a la enfermedad de Parkinson (DEP) y PEP. En las personas con DEP, la evidencia sugiere la adición de un beneficio modesto en la puntuación según ciertas escalas de valoración (139), no habiéndose esclarecido la presencia de una mejoría significativa respecto a los síntomas psicóticos. No obstante, otros estudios en personas con EP tratados con inhibidores de la colinesterasa efectivamente demostraron una mejoría significativa en

relación a los síntomas psicóticos (140–142). A pesar del optimismo de estos primeros hallazgos, son necesarios más ensayos controlados aleatorizados.

Memantina

El uso de memantina (fármaco antagonista no competitivo del receptor NMDA) proporcionó resultados contradictorios en personas con DCL y DEP. En general no hay evidencia específica que sugiera que sea beneficiosa en el tratamiento de los síntomas psicóticos (138).

Otros enfoques farmacológicos

No son pocos los estudios que buscan darle un enfoque diferente a la enfermedad, tratando de establecer otros puntos de apoyo para estos enfermos. Se llegó a describir la capacidad de ciertos antidepresivos para aliviar los síntomas psicóticos en pacientes con depresión o antecedentes de depresión y síntomas típicos de PEP (143,144).

Nota: Anexos 2 y 3, ejemplos de manejo clínico en pacientes con PEP.

4.11.4. Terapia electroconvulsiva

En varias revisiones se estudió el potencial terapéutico de la terapia electroconvulsiva (TEC) respecto al tratamiento de la depresión mayor en la EP, manifestando resultados prometedores: se mostró altamente eficaz aliviando la sintomatología psíquica a la vez que derarrollaba en un efecto sorprendentemente positivo respecto a la función motora. En otras ocasiones (esporádicas) se llegó a describir el empleo de la TEC para el tratamiento de la PEP (145).

A pesar del potencial beneficio terapéutico observado en las investigaciones, la asociación a fuertes connotaciones negativas sumado a la presencia de un riesgo significativo de inducción de un delirio que puede llegar a durar varios días (especialmente en aquellos pacientes con problemas cognitivos y de memoria) (146,147), relega a la TEC a la categoría de terapia de rescate, en recurso cuando todas las demás terapias han fallado en el intento de aliviar los síntomas psicóticos.

4.11.5. Intervenciones psicológicas

Encontramos muy poca literatura respecto al empleo de las intervenciones psicológicas en el manejo de la psicosis en la enfermedad de Parkinson (148). Se ha descrito que los pacientes con alucinaciones pueden llegar a contener o hacer desaparecer estas falsas percepciones diciéndose conscientemente que las visiones no son reales.; encender una

luz, apartar la mirada de la alucinación o hablar con miembros de la familia cuando aparece la alucinación también puede llegar a ser útil (149). Aún no se han realizado ensayos clínicos dirigidos a evaluar los mecanismos que podrían habilitar la capacidad de afrontar los síntomas desde esta perspectiva.

No obstante, es improbable que la terapia conductual sea útil respecto al manejo de los delirios, ya que son irracionales, paranoicos y generalmente no responden a argumentos y regímenes lógicos, pudiendo incluso llegar a desencadenar una paranoia irracional sobre la persona que intenta reducir sus temores.

Desde un punto de vista optimista debemos considerar el enorme desarrollo respecto a las terapias psicológicas en el tratamiento de la esquizofrenia durante los últimos 20 años. Determinar si estos enfoques se pueden adaptar con éxito para el tratamiento de PEP es una emergente e interesante vía de investigación.

4.11.6. Perspectivas en el futuro

La esperanza en el futuro se establece en base a la adquisición de una comprensión más completa de los síntomas a través de la neuroimagen, el estudio de biomarcadores y los estudios de asociación del genoma, haciendo posible la producción de un impulso para el desarrollo de ensayos clínicos sobre nuevas intervenciones farmacológicas y psicológicas (38).

Aún es necesario el desarrollo de mucho trabajo en estas áreas para poner en práctica el despliegue la mejor clínica basada en la evidencia, permitir un enfoque más racional de la prescripción, y establecer un equilibrio lógico sobre los potenciales perjuicios y beneficios de estas terapias, tratando de sentar las bases de en una medicina más humana, personalizada y rigurosa.

4.12. Consecuencias

Más allá de los obstáculos de la propia clínica, el desarrollo de síntomas psicóticos en la EP tiene serias implicaciones pronósticas.

Los síntomas psicóticos aumentan notablemente la carga doméstica asistencial, pudiendo llegar incluso a suponer en ciertas ocasiones un problema de seguridad tanto para pacientes como para los cuidadores (150). Estas dificultades sumadas a la larga lista de complicaciones asociadas a la EP, hacen que no sea infrecuente la progresiva marginación de estos pacientes en residencias de ancianos (151).

El coste en atención sanitaria para aquellos pacientes con psicosis por enfermedad de Parkinson también puede llegar ser muy alto (hasta el doble que para aquellos que no la padecen) (152).

La psicosis aguda ejemplifica la fuerte carga asistencial sobreañadida en estos pacientes: habitualmente requiere hospitalización, siendo al mismo tiempo un proceso desagradable tanto para pacientes como para familiares y costoso en general (153).

El aumento de la mortalidad asociada al uso de fármacos antipsicóticos debe tenerse muy en cuenta a la hora de planificar la actitud terapéutica. En 2016, se publicó un estudio de cohortes retrospectivo que pretendía determinar si la mortalidad en los EP tratados con antipsicóticos aumentaba significativamente. Los resultados mostraron que efectivamente, la tasa de mortalidad entre los pacientes con EP tratados con antipsicóticos frente a los no tratados era considerablemente superior, siendo mayor el riesgo cuando los antipsicóticos empleados eran típicos/ de primera generación ((133), figura 11).

Estos datos invitan a la reflexión respecto a las precauciones que se deben tomar a la hora de administrar tratamiento antipsicótico en estos pacientes, a la vez que subrayan la importancia de considerar cuidadosamente todos los potenciales riesgos y beneficios.

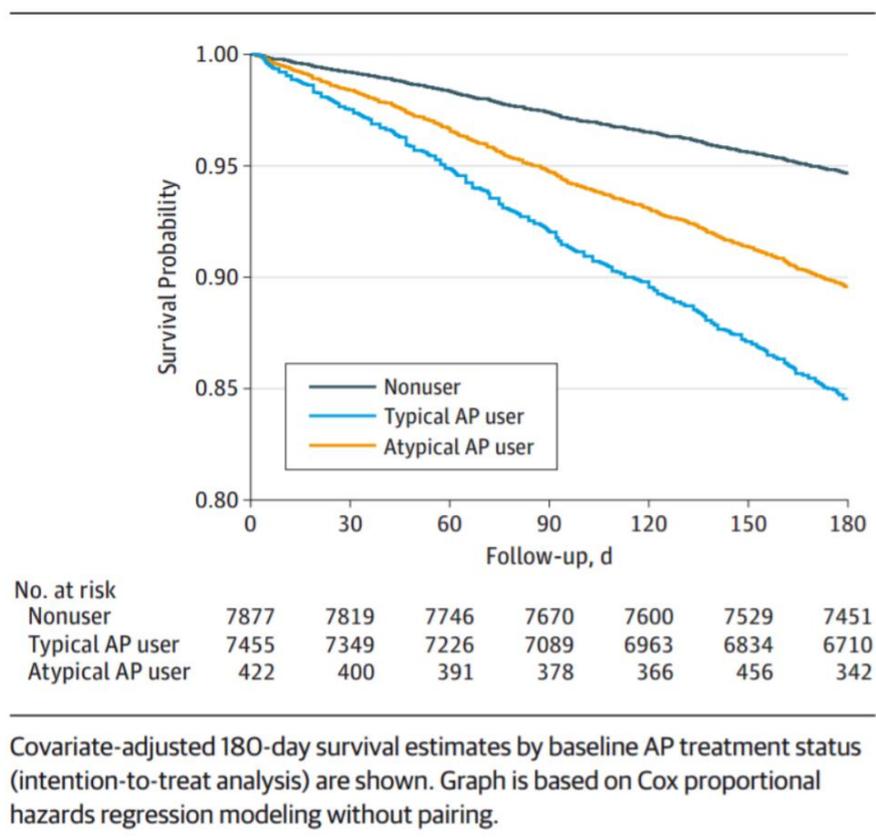


Figura 11. Tasa de mortalidad en pacientes expuestos vs no expuestos a antipsicóticos. Tomado de (133).

5. Conclusiones

La psicosis en la enfermedad de Parkinson (PEP) es un trastorno casi siempre asociado al tratamiento antiparkinsoniano en donde se producen alucinaciones generalmente visuales y benignas, así como delirios que tienden a ser paranoicos e inquietantes. No obstante, una vez instaurado el tratamiento el déficit cognitivo se considera el principal factor de riesgo para el desarrollo de síntomas psicóticos en los pacientes.

Fisiopatológicamente se considera que el desarrollo de psicosis se debe al producto de la interacción entre los fármacos atiparkinsonianos y el propio progreso de la enfermedad: la estimulación dopaminérgica junto a la administración de fármacos anticolinérgicos y psicofármacos como la amantadina puede llegar a causar PEP. Más recientemente, la capacidad de la pimavanserina para aliviar los síntomas en estos pacientes comenzó a respaldar la importancia de la implicación del receptor de serotonina 5HT_{2A} en la fisiopatología de la enfermedad.

Pero más allá de la influencia de los fármacos antiparkinsonianos, los potenciales factores de riesgo para el desarrollo de PEP son múltiples: varios estudios demostraron que los síntomas psicóticos no están solamente relacionados con los niveles farmacológicos en el SNC, sino que también reflejan el estado de alerta. La agudeza visual alterada o las afecciones oculares concurrentes, así como la acción de diversos psicofármacos prescritos en pacientes con EP habitualmente relacionados con otras comorbilidades (en particular anticolinérgicos, típicamente usados en el tratamiento de la vejiga hiperactiva) pueden exacerbar o desencadenar síntomas psicóticos, en especial las alucinaciones visuales. Por estos motivos, es que se debe revisar toda la medicación en pacientes que desarrollan PEP, dirigiendo una especial atención a la ocasional carga anticolinérgica acumulativa, muchas veces importante en pacientes polimedicados.

El enfoque terapéutico se ha establecido en base a unas pautas: primero se deben suprimir los posibles factores desencadenantes de la enfermedad (infección, trastornos metabólicos y psicofármacos no relacionados con la EP) y sólo en estas condiciones, si aún no hemos conseguido controlar los síntomas, se deberían prescribir fármacos antipsicóticos.

A la hora de plantearnos el desarrollo de una terapia antipsicótica resulta fundamental tener en cuenta que tan solo la clozapina y la pimavanserina poseen una eficacia comprobada en el tratamiento de la PEP. No obstante, en caso de emplear clozapina se debe tener especial precaución al recordar que aunque las dosis administradas sean de una décima a una centésima parte de las utilizadas en la esquizofrenia, el riesgo de granulocitopenia y agranulocitosis se mantiene a lo largo del tratamiento, siendo necesarios controles seriados del hemograma durante su administración. Mientras que la clozapina actúa de forma rápida, la pimavanserina requiere de 4 a 6 semanas para aliviar los síntomas psicóticos, siendo este un aspecto que debemos valorar a la hora de manejar los síntomas psicóticos con mayor o menor urgencia.

Respecto a la práctica clínica habitual, es notable el uso extendido de la quetiapina como antipsicótico para tratar la PEP a pesar de la ausencia de una evidencia significativa que respalde su empleo. Sumado a esta falta de eficacia, la literatura recoge el posible desarrollo un elevado número de efectos adversos entre los que se incluye la muerte.

Con todo, la terapia antipsicótica ya no se consideran la única opción farmacológica en estos pacientes: los inhibidores de la colinesterasa benefician en general a personas con demencia por cuerpos de Lewy y demencia por enfermedad de Parkinson, existiendo cierta evidencia sobre un potencial efecto beneficioso específico en el tratamiento de la psicosis. Asimismo, se están iniciando ensayos clínicos a través de nuevos enfoques terapéuticos farmacológicos y psicológicos, haciendo probable una evolución favorable de este campo en los próximos años.

No obstante, las consecuencias de la PEP pueden llegar a ser dramáticas: los síntomas psicóticos se consideran el principal motivo de abandono de pacientes con EP en residencias de ancianos, el coste de atención médica es dos veces más alto para aquellos pacientes con PEP que para los que no la tienen, y de forma habitual, la psicosis aguda puede llegar a requerir la hospitalización del enfermo generando serios problemas tanto para el paciente como para su familia.

El manejo terapéutico de la psicosis en la enfermedad de Parkinson es una tarea compleja que requiere un análisis detallado e individualizado en cada paciente. Todos los antipsicóticos poseen un elevado riesgo de efectos adversos entre los que se encuentra un aumento significativo de la mortalidad, efecto que debemos de tener muy en cuenta a la hora de planear el tratamiento.

Los avances en el conocimiento derivados de la ciencia básica han hecho posible la mayor parte de nuestro progreso tecnológico reciente, así como las mejoras que de ello se derivan respecto a nuestro bienestar físico, mental y social. La investigación básica se convierte en una necesidad en el ámbito de la neurociencia a la hora de esclarecer las bases neurobiológicas que subyacen a la psicosis en la enfermedad de Parkinson. Gracias a los avances en este campo, es que se permite el hallazgo de nuevas dianas moleculares en base a las cuales sintetizar nuevos compuestos. Es por ello que resulta prioritario investigar futuras estrategias terapéuticas efectivas que supongan el mínimo riesgo para los pacientes.

6. Bibliografía

1. Radhakrishnan DM, Goyal V. Parkinson's disease: A review. *Neurol India*. 2018; 66(Supplement): S26-35.
2. Zahoor I, Shafi A, Haq E. Pharmacological Treatment of Parkinson's Disease. En: Stoker TB, Greenland JC, editores. *Parkinson's Disease: Pathogenesis and Clinical Aspects* [Internet]. Brisbane (AU): Codon Publications; 2018. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536726/>
3. Gómez-Esteban JC, Tijero B, Somme J, Ciordia R, Berganzo K, Rouco I, et al. Impact of psychiatric symptoms and sleep disorders on the quality of life of patients with Parkinson's disease. *J Neurol*. 2011; 258(3):494-9.
4. Pfeiffer RF. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016; 22 Suppl 1:S119-122.
5. Gómez-Esteban JC, Zarranz JJ, Lezcano E, Tijero B, Luna A, Velasco F, et al. Influence of motor symptoms upon the quality of life of patients with Parkinson's disease. *Eur Neurol*. 2007; 57(3):161-5.
6. Dorsey ER, Sherer T, Okun MS, Bloem BR. The Emerging Evidence of the Parkinson Pandemic. *J Park Dis*. 2018; 8(s1):S3-8.
7. Muangpaisan W, Mathews A, Hori H, Seidel D. A systematic review of the worldwide prevalence and incidence of Parkinson's disease. *J Med Assoc Thai Chotmaihet Thangphaet*. 2011; 94(6):749-55.
8. S.L.U 2020 Viguera Editores. Epidemiología de la enfermedad de Parkinson en España y su contextualización mundial : *Neurología.com* [Internet]. Disponible en: <http://www.neurologia.com/articulo/2017440>
9. Sveinbjornsdottir S. The clinical symptoms of Parkinson's disease. *J Neurochem*. 2016; 139 Suppl 1:318-24.
10. Gowers WR (William R. A manual of diseases of the nervous system [Internet]. London: J. & A. Churchill; 1886. 992 p. Disponible en: <http://archive.org/details/manualofdiseases02goweuoft>
11. Rana AQ, Ahmed US, Chaudry ZM, Vasan S. Parkinson's disease: a review of non-motor symptoms. *Expert Rev Neurother*. 2015; 15(5):549-62.
12. Reichmann H. [Diagnosis and treatment of Parkinson's disease]. *MMW Fortschr Med*. 2017; 159(Suppl 1):63-72.
13. Tolosa E, Gaig C, Santamaría J, Compta Y. Diagnosis and the premotor phase of Parkinson disease. *Neurology*. 2009; 72(7 Suppl):S12-20.
14. Conditions (UK) NCC for C. Symptomatic pharmacological therapy in Parkinson's disease [Internet]. *Parkinson's Disease: National Clinical Guideline for Diagnosis*

and Management in Primary and Secondary Care. Royal College of Physicians (UK); 2006. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK48523/>

15. Pahwa R, Lyons KE. Levodopa-related wearing-off in Parkinson's disease: identification and management. *Curr Med Res Opin.* 2009; 25(4):841-9.
16. Caslake R, Macleod A, Ives N, Stowe R, Counsell C. Monoamine oxidase B inhibitors versus other dopaminergic agents in early Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2009; (4). Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD006661.pub2/full>
17. Zhang J, Tan LC-S. Revisiting the Medical Management of Parkinson's Disease: Levodopa versus Dopamine Agonist. *Curr Neuropharmacol.* mayo de 2016;14(4):356-63.
18. Moore TJ, Glenmullen J, Mattison DR. Reports of pathological gambling, hypersexuality, and compulsive shopping associated with dopamine receptor agonist drugs. *JAMA Intern Med.* 2014; 174(12):1930-3.
19. Borovac JA. Side effects of a dopamine agonist therapy for Parkinson's disease: a mini-review of clinical pharmacology. *Yale J Biol Med.* 2016; 89(1):37-47.
20. Fang JY, Tolleson C. The role of deep brain stimulation in Parkinson's disease: an overview and update on new developments. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2017; 13:723-32.
21. Duodenal levodopa infusion for the treatment of Parkinson's disease: Expert Opinion on Pharmacotherapy: Vol 8, No 5 [Internet]. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1517/14656566.8.5.657?journalCode=ieop20>
22. Riederer P, Laux G. MAO-inhibitors in Parkinson's Disease. *Exp Neurobiol.* 2011; 20(1):1-17.
23. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders [Internet]. Fifth Edition. American Psychiatric Association; 2013. Disponible en: <https://psychiatryonline.org/doi/book/10.1176/appi.books.9780890425596>
24. Mishra A, Singh S, Shukla S. Physiological and Functional Basis of Dopamine Receptors and Their Role in Neurogenesis: Possible Implication for Parkinson's disease. *J Exp Neurosci* [Internet]. 2018; 12. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5985548/>
25. Ikemoto S. Brain reward circuitry beyond the mesolimbic dopamine system: a neurobiological theory. *Neurosci Biobehav Rev.* 2010; 35(2):129-50.
26. Tarland AE. Effects of 2-bromoterguride, a dopamine D2 receptor partial agonist, in animal models for negative symptoms and cognitive dysfunctions associated with schizophrenia. 2019; Disponible en: <https://refubium.fu-berlin.de/handle/fub188/23717>

27. Cheng H-C, Ulane CM, Burke RE. Clinical Progression in Parkinson's Disease and the Neurobiology of Axons. *Ann Neurol.* 2010; 67(6):715-25.
28. Calabresi P, Picconi B, Tozzi A, Ghiglieri V, Di Filippo M. Direct and indirect pathways of basal ganglia: a critical reappraisal. *Nat Neurosci.* 2014; 17(8):1022-30.
29. Poewe W, Seppi K, Tanner CM, Halliday GM, Brundin P, Volkmann J, et al. Parkinson disease. *Nat Rev Dis Primer.* 2017; 3(1):1-21.
30. Nambu A, Tokuno H, Takada M. Functional significance of the cortico-subthalamo-pallidal «hyperdirect» pathway. *Neurosci Res.* 2002; 43(2):111-7.
31. Bramness JG, Gundersen ØH, Guterstam J, Rognli EB, Konstenius M, Løberg E-M, et al. Amphetamine-induced psychosis - a separate diagnostic entity or primary psychosis triggered in the vulnerable? *BMC Psychiatry.* 2012; 12:221.
32. Mecanismo de acción de los antipsicóticos de primera y segunda generación [Internet]. Instituto de Psicofarmacología. Disponible en: <https://psicofarmacologia.com/antipsicoticos/mecanismo-de-accion-de-los-antipsicoticos-de-primera-y-segunda-generacion>
33. Kesby J, Eyles D, McGrath J, Scott J. Dopamine, psychosis and schizophrenia: the widening gap between basic and clinical neuroscience. *Transl Psychiatry* [Internet]. 2018; 8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5802623/>
34. Howes OD, Bose SK, Turkheimer F, Valli I, Egerton A, Valmaggia LR, et al. Dopamine synthesis capacity before onset of psychosis: a prospective [18F]-DOPA PET imaging study. *Am J Psychiatry.* 2011; 168(12):1311-7.
35. Grace AA. Dysregulation of the dopamine system in the pathophysiology of schizophrenia and depression. *Nat Rev Neurosci.* 2016;17(8):524-32.
36. Weintraub D, Burn DJ. Parkinson's disease: the quintessential neuropsychiatric disorder. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 2011; 26(6):1022-31.
37. Factor SA, Molho ES, Podskalny GD, Brown D. Parkinson's disease: drug-induced psychiatric states. *Adv Neurol.* 1995; 65:115-38.
38. Ffytche DH, Creese B, Politis M, Chaudhuri KR, Weintraub D, Ballard C, et al. The psychosis spectrum in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol.* 2017; 13(2):81-95.
39. Galbiati A, Verga L, Giora E, Zucconi M, Ferini-Strambi L. The risk of neurodegeneration in REM sleep behavior disorder: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Sleep Med Rev.* 2019; 43:37-46.
40. Camara J. A New Era of Care for Parkinson's Disease? [Internet]. Medium. 2018. Disponible en: <https://medium.com/medengine/a-new-era-of-care-for-parkinsons-disease-6da5d21618bc>

41. 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 Off J Mov Disord Soc.* 2007; 22(8):1061-8.
42. Archibald NK, Clarke MP, Mosimann UP, Burn DJ. Visual symptoms in Parkinson's disease and Parkinson's disease dementia. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 2011; 26(13):2387-95.
43. Fénelon G, Alves G. Epidemiology of psychosis in Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 2010; 289(1-2):12-7.
44. Pagonabarraga J, Martinez-Horta S, Fernández de Bobadilla R, Pérez J, Ribosa-Nogué R, Marín J, et al. Minor hallucinations occur in drug-naive Parkinson's disease patients, even from the premotor phase. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 2016; 31(1):45-52.
45. 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.
46. Yoritaka A, Shimo Y, Takanashi M, Fukae J, Hatano T, Nakahara T, et al. Motor and non-motor symptoms of 1453 patients with Parkinson's disease: prevalence and risks. *Parkinsonism Relat Disord.* 2013; 19(8):725-31.
47. Wilkins LW. Minor hallucinations in Parkinson disease: A subtle symptom with major clinical implications. *Neurology.* 2019; 93(16):725-725.
48. Ffytche DH, Pereira JB, Ballard C, Chaudhuri KR, Weintraub D, Aarsland D. Risk factors for early psychosis in PD: insights from the Parkinson's Progression Markers Initiative. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2017; 88(4):325-31.
49. Factor SA, Feustel PJ, Friedman JH, Comella CL, Goetz CG, Kurlan R, et al. Longitudinal outcome of Parkinson's disease patients with psychosis. *Neurology.* 2003; 60(11):1756-61.
50. Factor SA, McDonald WM, Goldstein FC. The role of neurotransmitters in the development of Parkinson's disease-related psychosis. *Eur J Neurol.* 2017; 24(10):1244-54.
51. Ffytche DH, Aarsland D. Psychosis in Parkinson's Disease. *Int Rev Neurobiol.* 2017; 133:585-622.
52. Taddei RN, Cankaya S, Dhaliwal S, Chaudhuri KR. Management of Psychosis in Parkinson's Disease: Emphasizing Clinical Subtypes and Pathophysiological Mechanisms of the Condition. *Park Dis* [Internet] 2017. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5613459/>
53. Treatment of dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease dementia. - PubMed - NCBI [Internet]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21970305>

54. Chang A, Fox SH. Psychosis in Parkinson's Disease: Epidemiology, Pathophysiology, and Management. *Drugs*. 2016; 76(11):1093-118.
55. Fénelon G. Psychosis in Parkinson's disease: phenomenology, frequency, risk factors, and current understanding of pathophysiologic mechanisms. *CNS Spectr*. 2008; 13(3 Suppl 4):18-25.
56. Goetz CG, Pappert EJ, Blasucci LM, Stebbins GT, Ling ZD, Nora MV, et al. Intravenous levodopa in hallucinating Parkinson's disease patients: high-dose challenge does not precipitate hallucinations. *Neurology*. 1998; 50(2):515-7.
57. Goetz CG. Hallucinations in Parkinson's disease: the clinical syndrome. *Adv Neurol*. 1999; 80:419-23.
58. Rioux L, Frohna PA, Joyce JN, Schneider JS. The effects of chronic levodopa treatment on pre- and postsynaptic markers of dopaminergic function in striatum of parkinsonian monkeys. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 1997; 12(2):148-58.
59. Meltzer HY. The role of serotonin in antipsychotic drug action. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. 1999; 21(2 Suppl):106S-115S.
60. Trosch RM, Friedman JH, Lannon MC, Pahwa R, Smith D, Seeberger LC, et al. Clozapine use in Parkinson's disease: a retrospective analysis of a large multicentered clinical experience. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 1998;13(3): 377-82.
61. Touma KTB, Touma DC. Pimavanserin (Nuplazid™) for the treatment of Parkinson disease psychosis: A review of the literature. *Ment Health Clin*. 2017; 7(5):230-4.
62. Ondo WG, Levy JK, Vuong KD, Hunter C, Jankovic J. Olanzapine treatment for dopaminergic-induced hallucinations. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2002; 17(5):1031-5.
63. Ballanger B, Strafella AP, van Eimeren T, Zurowski M, Rusjan PM, Houle S, et al. Serotonin 2A receptors and visual hallucinations in Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2010; 67(4):416-21.
64. Huot P, Johnston TH, Darr T, Hazrati L-N, Visanji NP, Pires D, et al. Increased 5-HT_{2A} receptors in the temporal cortex of parkinsonian patients with visual hallucinations. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2010; 25(10):1399-408.
65. Creese B, Ballard C, Aarsland D, Londos E, Sharp S, Jones E. Determining the association of the 5HTTLPR polymorphism with delusions and hallucinations in Lewy body dementias. *Am J Geriatr Psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry*. 2014; 22(6):580-6.
66. Goetz CG, Tanner CM, Klawans HL. Pharmacology of hallucinations induced by long-term drug therapy. *Am J Psychiatry*. 1982; 139(4):494-7.

67. Shimada H, Hirano S, Shinotoh H, Aotsuka A, Sato K, Tanaka N, et al. Mapping of brain acetylcholinesterase alterations in Lewy body disease by PET. *Neurology*. 2009; 73(4):273-8.
68. Bohnen NI, Kaufer DI, Ivanco LS, Lopresti B, Koeppe RA, Davis JG, et al. Cortical cholinergic function is more severely affected in parkinsonian dementia than in Alzheimer disease: an in vivo positron emission tomographic study. *Arch Neurol*. 2003; 60(12):1745-8.
69. Harding AJ, Broe G, Halliday G. Visual hallucinations in Lewy body disease relate to Lewy bodies in the temporal lobe. *Brain J Neurol*. 2002; 125:391-403.
70. Williams DR, Lees AJ. Visual hallucinations in the diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a retrospective autopsy study. *Lancet Neurol*. 2005; 4(10):605-10.
71. Ballard C, Piggott M, Johnson M, Cairns N, Perry R, McKeith I, et al. Delusions associated with elevated muscarinic binding in dementia with Lewy bodies. *Ann Neurol*. 2000; 48(6):868-76.
72. Teaktong T, Piggott MA, McKeith IG, Perry RH, Ballard CG, Perry EK. Muscarinic M2 and M4 receptors in anterior cingulate cortex: relation to neuropsychiatric symptoms in dementia with Lewy bodies. *Behav Brain Res*. 2005; 161(2):299-305.
73. Gasparini F, Di Paolo T, Gomez-Mancilla B. Metabotropic Glutamate Receptors for Parkinson's Disease Therapy. *Park Dis* [Internet]. 2013. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3703788/>
74. Gama RL, Bruin VMS, Távora DGF, Duran FLS, Bittencourt L, Tufik S. Structural brain abnormalities in patients with Parkinson's disease with visual hallucinations: a comparative voxel-based analysis. *Brain Cogn*. 2014; 87:97-103.
75. Franciotti R, Delli Pizzi S, Perfetti B, Tartaro A, Bonanni L, Thomas A, et al. Default mode network links to visual hallucinations: A comparison between Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2015; 30(9):1237-47.
76. Shine JM, Muller AJ, O'Callaghan C, Hornberger M, Halliday GM, Lewis SJ. Abnormal connectivity between the default mode and the visual system underlies the manifestation of visual hallucinations in Parkinson's disease: a task-based fMRI study. *NPJ Park Dis*. 2015; 1:15003.
77. Shine JM, Keogh R, O'Callaghan C, Muller AJ, Lewis SJG, Pearson J. Imagine that: elevated sensory strength of mental imagery in individuals with Parkinson's disease and visual hallucinations. *Proc R Soc B Biol Sci* [Internet]. 2015; 282(1798). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4262172/>
78. Lim E-W, Tan E-K. Genes and Nonmotor Symptoms in Parkinson's Disease. *Int Rev Neurobiol*. 2017; 133:111-27.

79. Mack J, Rabins P, Anderson K, Goldstein S, Grill S, Hirsch ES, et al. Prevalence of psychotic symptoms in a community-based Parkinson disease sample. *Am J Geriatr Psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry*. 2012; 20(2):123-32.
80. Holroyd S, Currie L, Wooten GF. Prospective study of hallucinations and delusions in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001; 70(6):734-8.
81. Meppelink AM, de Jong BM, Renken R, Leenders KL, Cornelissen FW, van Laar T. Impaired visual processing preceding image recognition in Parkinson's disease patients with visual hallucinations. *Brain J Neurol*. 2009; 132(Pt 11):2980-93.
82. Valli M, Mihaescu A, Strafella AP. Imaging behavioural complications of Parkinson's disease. *Brain Imaging Behav*. 2019; 13(2):323-32.
83. Marinus J, Zhu K, Marras C, Aarsland D, van Hilten JJ. Risk factors for non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2018; 17(6):559-68.
84. 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):855-63.
85. Ferreira JJ, Katzenschlager R, Bloem BR, Bonuccelli U, Burn D, 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.
86. Aarsland D, Larsen JP, Cummins JL, Laake K. Prevalence and clinical correlates of psychotic symptoms in Parkinson disease: a community-based study. *Arch Neurol*. 1999; 56(5):595-601.
87. Weil RS, Schrag AE, Warren JD, Crutch SJ, Lees AJ, Morris HR. Visual dysfunction in Parkinson's disease. *Brain*. 2016; 139(11):2827-43.
88. Matsui H, Udaka F, Tamura A, Oda M, Kubori T, Nishinaka K, et al. Impaired visual acuity as a risk factor for visual hallucinations in Parkinson's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2006; 19(1):36-40.
89. Shetty K, Krishnan S, Thulaseedharan JV, Mohan M, Kishore A. Asymptomatic Hearing Impairment Frequently Occurs in Early-Onset Parkinson's Disease. *J Mov Disord*. 2019; 12(2):84-90.
90. Haehner A, Hummel T, Reichmann H. Olfactory Loss in Parkinson's Disease. *Park Dis* [Internet]. 2011. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3109349/>
91. Kim Y, Kim YE, Park EO, Shin CW, Kim H-J, Jeon B. REM sleep behavior disorder portends poor prognosis in Parkinson's disease: A systematic review. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas*. 2018; 47:6-13.
92. Politi C, Ciccacci C, Novelli G, Borgiaiani P. Genetics and Treatment Response in Parkinson's Disease: An Update on Pharmacogenetic Studies. *Neuromolecular Med*. 2018; 20(1):1-17.

93. Kasten M, Marras C, Klein C. Nonmotor Signs in Genetic Forms of Parkinson's Disease. *Int Rev Neurobiol.* 2017; 133:129-78.
94. Yahalom G, Greenbaum L, Israeli-Korn S, Fay-Karmon T, Livneh V, Ruskey JA, et al. Carriers of both GBA and LRRK2 mutations, compared to carriers of either, in Parkinson's disease: Risk estimates and genotype-phenotype correlations. *Parkinsonism Relat Disord.* 2019; 62:179-84.
95. Koros C, Simitsi A, Stefanis L. Genetics of Parkinson's Disease: Genotype-Phenotype Correlations. *Int Rev Neurobiol.* 2017; 132:197-231.
96. Oeda T, Umemura A, Mori Y, Tomita S, Kohsaka M, Park K, et al. Impact of glucocerebrosidase mutations on motor and nonmotor complications in Parkinson's disease. *Neurobiol Aging.* 2015; 36(12):3306-13.
97. Creese B, Bell E, Johar I, Francis P, Ballard C, Aarsland D. Glucocerebrosidase mutations and neuropsychiatric phenotypes in Parkinson's disease and Lewy body dementias: Review and meta-analyses. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet Off Publ Int Soc Psychiatr Genet.* 2018; 177(2):232-41.
98. Tayebi N, Parisiadou L, Berhe B, Gonzalez AN, Serra-Vinardell J, Tamargo RJ, et al. Glucocerebrosidase haploinsufficiency in A53T α -synuclein mice impacts disease onset and course. *Mol Genet Metab.* 2017; 122(4):198-208.
99. Fénelon G, Mahieux F, Huon R, Ziegler M. Hallucinations in Parkinson's disease: prevalence, phenomenology and risk factors. *Brain J Neurol.* 2000; 123 (Pt 4):733-45.
100. Bugalho P, Paiva T. Dream features in the early stages of Parkinson's disease. *J Neural Transm Vienna Austria 1996.* 2011; 118(11):1613-9.
101. St Louis EK, Boeve AR, Boeve BF. REM Sleep Behavior Disorder in Parkinson's Disease and Other Synucleinopathies. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 2017; 32(5):645-58.
102. Manappallil RG. Delirium in Parkinson's Disease: A Cocktail Diagnosis. *J Clin Diagn Res JCDR.* 2016; 10(12):OD15-6.
103. Griswold KS, Del Regno PA, Berger RC. Recognition and Differential Diagnosis of Psychosis in Primary Care. *Am Fam Physician.* 2015; 91(12):856-63.
104. Martinez-Martin P, Leentjens AFG, de Pedro-Cuesta J, Chaudhuri KR, Schrag AE, Weintraub D. Accuracy of screening instruments for detection of neuropsychiatric syndromes in Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 2016; 31(3):270-9.
105. Fernandez HH, Aarsland D, Fénelon G, Friedman JH, Marsh L, Tröster AI, et al. Scales to assess psychosis in Parkinson's disease: Critique and recommendations. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 2008; 23(4):484-500.

106. Leucht S, Kane JM, Etschel E, Kissling W, Hamann J, Engel RR. Linking the PANSS, BPRS, and CGI: Clinical Implications. *Neuropsychopharmacology*. 2006; 31(10):2318-25.
107. Chen JJ. Treatment of psychotic symptoms in patients with Parkinson disease. *Ment Health Clin*. 23 2018; 7(6):262-70.
108. National Clinical Guideline Centre (UK). *The Epilepsies: The Diagnosis and Management of the Epilepsies in Adults and Children in Primary and Secondary Care: Pharmacological Update of Clinical Guideline 20* [Internet]. London: Royal College of Physicians (UK); 2012. (National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK247130/>
109. Friedman JH. Pharmacological interventions for psychosis in Parkinson's disease patients. *Expert Opin Pharmacother*. 2018; 19(5):499-505.
110. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Orey D, Richter F, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet Lond Engl*. 2013; 382(9896):951-62.
111. Meltzer HY, Kennedy J, Dai J, Parsa M, Riley D. Plasma clozapine levels and the treatment of L-DOPA-induced psychosis in Parkinson's disease. A high potency effect of clozapine. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. 1995; 12(1):39-45.
112. 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):689-95.
113. Parkinson Study Group. Low-dose clozapine for the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 1999; 340(10):757-63.
114. Bonuccelli U, Ceravolo R, Salvetti S, D'Avino C, Del Dotto P, Rossi G, et al. Clozapine in Parkinson's disease tremor. Effects of acute and chronic administration. *Neurology*. 1997; 49(6):1587-90.
115. Komaragiri A, Friedman JH. Multiple re-challenges for clozapine neutropenia in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016; 23:114-5.
116. Stroup TS, Gray N. Management of common adverse effects of antipsychotic medications. *World Psychiatry*. 2018; 17(3):341-56.
117. McNeil SE, Gibbons JR, Cogburn M. Risperidone. En: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459313/>
118. Rich SS, Friedman JH, Ott BR. Risperidone versus clozapine in the treatment of psychosis in six patients with Parkinson's disease and other akinetic-rigid syndromes. *J Clin Psychiatry*. 1995;56(12):556-9.

119. Kapur S, Zipursky RB, Remington G, Jones C, DaSilva J, Wilson AA, et al. 5-HT₂ and D₂ receptor occupancy of olanzapine in schizophrenia: a PET investigation. *Am J Psychiatry*. 1998;155(7):921-8.
120. Wolters EC, Jansen ENH, Tuynman-Qua HG, Bergmans PLM. Olanzapine in the treatment of dopaminomimetic psychosis in patients with Parkinson's disease. *Neurology*. 1998; 50(4):1196-1196.
121. Aarsland D, Larsen JP, Lim NG, Tandberg E. Olanzapine for psychosis in patients with Parkinson's disease with and without dementia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1999; 11(3):392-4.
122. Breier A, Sutton VK, Feldman PD, Kadam DL, Ferchland I, Wright P, et al. Olanzapine in the treatment of dopaminomimetic-induced psychosis in patients with Parkinson's disease. *Biol Psychiatry*. 2002; 52(5):438-45.
123. Goetz CG, Blasucci LM, Leurgans S, Pappert EJ. Olanzapine and clozapine: comparative effects on motor function in hallucinating PD patients. *Neurology*. 2000; 55(6):789-94.
124. Friedman JH, Berman RM, Goetz CG, Factor SA, Ondo WG, Wojcieszek J, et al. Open-label flexible-dose pilot study to evaluate the safety and tolerability of aripiprazole in patients with psychosis associated with Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2006; 21(12):2078-81.
125. Peña MS, Yalho TC, Jankovic J. Tardive dyskinesia and other movement disorders secondary to aripiprazole. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2011; 26(1):147-52.
126. Prohorov T, Klein C, Miniovitz A, Dobronevsky E, Rabey JM. The effect of quetiapine in psychotic Parkinsonian patients with and without dementia. An open-labeled study utilizing a structured interview. *J Neurol*. 2006; 253(2):171-5.
127. Merims D, Balas M, Peretz C, Shabtai H, Giladi N. Rater-blinded, prospective comparison: quetiapine versus clozapine for Parkinson's disease psychosis. *Clin Neuropharmacol*. 2006; 29(6):331-7.
128. Richelson E, Souder T. Binding of antipsychotic drugs to human brain receptors focus on newer generation compounds. *Life Sci*. 2000; 68(1):29-39.
129. 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 Off J Mov Disord Soc*. 2005; 20(8):958-63.
130. Rabey JM, Prokhorov T, Miniovitz A, Dobronevsky E, Klein C. Effect of quetiapine in psychotic Parkinson's disease patients: a double-blind labeled study of 3 months' duration. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2007; 22(3):313-8.
131. Shotbolt P, Samuel M, Fox C, David AS. A randomized controlled trial of quetiapine for psychosis in Parkinson's disease. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2009; 5:327-32.

132. Friedman JH. Quetiapine for Parkinson's Disease psychosis: Evidence-based medicine versus expert belief: A case study. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 2018; 33(7):1186-7.
133. Weintraub D, Chiang C, Kim HM, Wilkinson J, Marras C, Stanislawski B, et al. Association of Antipsychotic Use With Mortality Risk in Patients With Parkinson Disease. *JAMA Neurol.* 2016; 73(5):535-41.
134. Ralph SJ, Espinet AJ. Increased All-Cause Mortality by Antipsychotic Drugs: Updated Review and Meta-Analysis in Dementia and General Mental Health Care. *J Alzheimers Dis Rep.* 2(1):1-26.
135. 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 Lond Engl.* 2014; 383(9916):533-40.
136. Marcinkowska M, Śniecikowska J, Fajkis N, Paśko P, Franczyk W, Kołaczkowski M. Management of Dementia-Related Psychosis, Agitation and Aggression: A Review of the Pharmacology and Clinical Effects of Potential Drug Candidates. *CNS Drugs.* 2020; 34(3):243-68.
137. Espay AJ, Guskey MT, Norton JC, Coate B, Vizcarra JA, Ballard C, et al. Pimavanserin for Parkinson's Disease psychosis: Effects stratified by baseline cognition and use of cognitive-enhancing medications. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 2018; 33(11):1769-76.
138. Wang H-F, Yu J-T, Tang S-W, Jiang T, Tan C-C, Meng X-F, et al. Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors and memantine in cognitive impairment in Parkinson's disease, Parkinson's disease dementia, and dementia with Lewy bodies: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015; 86(2):135-43.
139. Emre M, Aarsland D, Albanese A, Byrne EJ, Deuschl G, De Deyn PP, et al. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2004; 351(24):2509-18.
140. Kurita A, Ochiai Y, Kono Y, Suzuki M, Inoue K. The beneficial effect of donepezil on visual hallucinations in three patients with Parkinson's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2003; 16(3):184-8.
141. Bergman J, Lerner V. Successful use of donepezil for the treatment of psychotic symptoms in patients with Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol.* 2002; 25(2):107-10.
142. Reading PJ, Luce AK, McKeith IG. Rivastigmine in the treatment of parkinsonian psychosis and cognitive impairment: preliminary findings from an open trial. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 2001; 16(6):1171-4.
143. Voon V, Lang AE. Antidepressants in the treatment of psychosis with comorbid depression in Parkinson disease. *Clin Neuropharmacol.* 2004; 27(2):90-2.

144. Tagai K, Nagata T, Shinagawa S, Tsuno N, Ozone M, Nakayama K. Mirtazapine improves visual hallucinations in Parkinson's disease: a case report. *Psychogeriatr Off J Jpn Psychogeriatr Soc.* 2013; 13(2):103-7.
145. Borisovskaya A, Bryson WC, Buchholz J, Samii A, Borson S. Electroconvulsive therapy for depression in Parkinson's disease: systematic review of evidence and recommendations. *Neurodegener Dis Manag.* 2016; 6(2):161-76.
146. Moellentine C, Rummans T, Ahlskog JE, Harmsen WS, Suman VJ, O'Connor MK, et al. Effectiveness of ECT in patients with parkinsonism. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1998; 10(2):187-93.
147. Quelhas R. Psychiatric care in Parkinson's disease. *J Psychiatr Pract.* 2013; 19(2):118-41.
148. Wand APF, Peisah C. Managing psychosis in Parkinson's disease without drugs. *Neurodegener Dis Manag.* 2015; 5(4):271-4.
149. Diederich NJ, Pieri V, Goetz CG. Coping strategies for visual hallucinations in Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 2003; 18(7):831-2.
150. Boersma I, Jones J, Coughlan C, Carter J, Bekelman D, Miyasaki J, et al. Palliative Care and Parkinson's Disease: Caregiver Perspectives. *J Palliat Med.* 2017; 20(9):930-8.
151. Aarsland D, Larsen JP, Tandberg E, Laake K. Predictors of nursing home placement in Parkinson's disease: a population-based, prospective study. *J Am Geriatr Soc.* 2000; 48(8):938-42.
152. Fredericks D, Norton JC, Atchison C, Schoenhaus R, Pill MW. Parkinson's disease and Parkinson's disease psychosis: a perspective on the challenges, treatments, and economic burden. *Am J Manag Care.* 2017; 23(5 Suppl):S83-92.
153. Prasad S, Pal PK. When time is of the essence: Managing care in emergency situations in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2019; 59:49-56.

7. Anexos

Anexo 1. Tomado de (105)

Scales used for the assessment of psychosis in PD

Recommended*

- Neuropsychiatric Inventory (NPI)
- Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)
- Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)
- Schedule for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS)

Suggested*

- Parkinson Psychosis Rating Scale (PPRS)
- Parkinson Psychosis Questionnaire (PPQ)
- Clinical Global Impressions Scale (CGIS)

Other scales (developed after the above were rated)

- Rush Hallucinations Inventory¹⁰
- Baylor Hallucinations Questionnaire¹¹
- University of Miami Hallucinations Questionnaire¹²
- Scales for outcomes in Parkinson's disease-psychiatric complications (SCOPA-PC)¹³
- North East Visual Hallucinations interview¹⁴
- SAPS-PD¹⁵
- eSAPS-PD¹⁶
- SEND-PD¹⁷
- Psychosis and Hallucinations Questionnaire (PsychH-Q)¹⁸
- Informant version of the PsychH-Q¹⁹

*As recommended or suggested by the International Parkinson and Movement Disorder Society.⁹ Note that 'recommended' scales have been used in PD populations, studied clinimetrically and have met certain statistical criteria, whereas 'suggested' scales have been used in PD but the statistical support was less rigorous. SAPS-PD, Schedule for the Assessment of Positive Symptoms, optimized for use in patients with Parkinson's disease psychosis; SEND-PD, Scale for the Evaluation of Neuropsychiatric Disorders in Parkinson's disease.

Caso clínico 1

Hombre de 82 años diagnosticado de EP y demencia moderada.

Acude a nuestra consulta acompañado de su mujer, la cual refiere que su marido sufre alucinaciones y delirios recurrentes. La clínica parece que comenzó hace unos 6 meses y comenta que parece que está empeorando.

Recientemente acudieron a su médico de atención primaria para comentarle estas complicaciones, pero éste les respondió que no veía ningún problema médico. Ha estado acusando a su mujer de tener una aventura con un vecino a quien ha visto escondido en un armario y debajo de la cama. Ha llamado a la policía dos veces para quejarse que el hombre ha estado escabulléndose por la casa y robando comida del frigorífico. Hace unos días le comentó un hijo que había llamado a un abogado para iniciar el proceso de divorcio. Está tomando carbidopa-levodopa, 25/100 mg cuatro veces al día; selegilina, 5 mg dos veces al día; simvastatina, hidroclorotiazida, enalapril y amlodipino.

¿Qué haríamos en esta situación?

Respuesta: Nos encontramos en una etapa de crisis, necesitamos tratar los síntomas psicóticos lo antes posible. Recomendamos la hospitalización del paciente en caso de que el ambiente familiar pueda ser perjudicial para él o para su familia. Por otro lado, si consideran un ingreso hospitalario una medida demasiado agresiva se podría tratar de manejar en casa. En cualquier caso se recomendaría comenzar con clozapina empezando a dosis bajas hora de acostarse y aumentando las dosis cada día en función de la respuesta del paciente. La respuesta a la clozapina puede ser realmente rápida.

La sedación diurna secundaria a la clozapina puede ser un problema incluso a dosis muy bajas a la hora de acostarse, pero si los síntomas psicóticos no mejoran con el paso de los días y el paciente no refiere clínica de sobresedación, se podría aumentar la dosis y administrar esporádicamente más medicación según sea necesario. El motivo por el cual elegiríamos la clozapina es principalmente la rapidez de la respuesta. La clozapina es considerablemente más eficaz que la quetiapina y ejerce su acción mucho más rápido que la pimavanserina.

Caso clínico 2

Mujer de 89 años diagnosticada de EP hace 4 años.

Refiere tener alucinaciones visuales de personas que viven en un árbol de su jardín. Los oye hablar y hacer ruido pero no consigue escuchar lo que dicen. Niega tener delirios. A veces piensa que la gente realmente está en el árbol pero en otras ocasiones se da cuenta de que no puede ser real. Tiene deterioro cognitivo leve pero entiende que estas alucinaciones podrían aparecer como consecuencia de los efectos secundarios de sus medicamentos. Su hija siente que su madre se encuentra bien y es reacia a reducir los fármacos antiparkinsonianos.

Las alucinaciones comenzaron hace unos 4 meses y progresaron lentamente. La paciente refiere dormir bien, hace ejercicio a diario y maneja bien su rutina habitual. Se siente físicamente sana y no tiene síntomas que sugieran un problema médico. En tratamiento con: carbidopa– levodopa, 25/100 mg; pramipexol, 0,25 mg; glimiperida, metformina, atorvastatina, enalapril y venlafaxina.

¿Qué haríamos en esta situación?

Respuesta: Es probable que las alucinaciones se deban a la combinación de la levodopa con el pramipexol. El pramipexol tiene más probabilidades de causar alucinaciones que la levodopa y es menos potente en el tratamiento de los síntomas motores, de modo que si fuese posible la reducción farmacológica de algún fármaco antiparkinsoniano comenzaríamos disminuyendo la dosis de pramipexol.

No obstante, la hija nos pide que no haya cambios en el régimen farmacológico actual. Se consideraría la pimavanserina como tratamiento de elección ya que obtener una respuesta no sería urgente en este momento. La pimavanserina se tolera muy bien, siendo una buena elección en el caso de una anciana presumiblemente frágil. Debemos informar a la familia que la respuesta al fármaco podría demorar de 4 a 6 semanas. Un examen médico en busca de posibles factores desencadenantes (como podría ser una infección urinaria o una neumonía) no sería necesario ya que la clínica estuvo presente durante un largo periodo de tiempo y ha sido lentamente progresiva.

8. Agradecimientos

En primer lugar, quisiera agradecerles a mis tutores el Dr. Álvaro Díaz Martínez y el Dr. Emilio Garro Martínez la ayuda prestada, sin la cual no habría sido posible la realización de este trabajo. En concreto, agradecerles las tutorías, los e-mails enviados, la resolución de dudas que me fueron surgiendo a lo largo del trabajo, las correcciones, y en definitiva la dedicación y el esfuerzo. Con todo ello, hicieron posible que la tarea de realizar este trabajo fuese más sencilla y agradable, dentro de las dificultades y el tiempo que conlleva.

También me gustaría agradecerle a la universidad de Cantabria haberme facilitado los medios e instalaciones necesarias que me han ayudado a desarrollar la investigación para la realización del trabajo. Asimismo, quisiera agradecer la dedicación de todos aquellos investigadores que han empleado su tiempo, esfuerzo y trabajo en la investigación de la psicosis en la enfermedad de Parkinson. Sin ellos y los obstáculos que salvaron a través de sus hallazgos, ni siquiera hubiese sido posible considerar el planteamiento de este trabajo.

Por último, gracias a mi familia y amigos que han supuesto en todo momento un apoyo moral y una ayuda a la hora de superar los obstáculos emocionales implicados en el desarrollo de este proyecto.