

**PSICOSIS EN ENFERMEDAD DE PARKINSON ¿CAUSA O CONSECUENCIA?**

M^aJosé Naharro Gascón

Neus Francés Sanjuan

Yolanda Morant Lujan

Elisa Ibáñez Soriano

Mjnahg@gmail.com

psicosis parkinson psicotico organico delirante

RESUMEN

Descrito por primera vez en 1817 por James Parkinson, la Enfermedad de Parkinson (EP) se trata de un trastorno neurodegenerativo crónico cuya característica definitoria es la destrucción de neuronas dopaminérgicas pigmentadas en ganglios basales, especialmente en la sustancia negra. Representa el segundo trastorno neurodegenerativo más frecuente, tras la enfermedad de Alzheimer. Sus principales síntomas son motores, como el temblor, una menor expresividad facial, rigidez muscular e inestabilidad postural.

También pueden aparecer en ocasiones síntomas no motores muy incapacitantes, e incluyen anosmia, trastornos de la función autonómica (hipotensión ortostática, estreñimiento, disfunción sexual) y manifestaciones neuropsiquiátricas. Los síntomas psiquiátricos son frecuentes, e incluyen depresión mayor (30-50% de EP, puede preceder al diagnóstico), ansiedad y sintomatología obsesivo-compulsiva, alteraciones de la personalidad, sintomatología maníaca y psicótica (alucinaciones, ideación delirante paranoide y celotipia), deterioro cognitivo (síndrome disejecutivo, demencia subcortical y frontal) y delirium.

Los criterios diagnósticos de la Psicosis en Enfermedad de Parkinson fueron diseñados en 2007 por el Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos (National Institute of Neurological Disorders and Stroke, NINDS) y el grupo de trabajo del Instituto Nacional de Salud Mental (National Institutes of Mental Health, NIMH). Se basan en la presencia de al menos uno de los siguientes síntomas: ilusiones, sensación de presencia, alucinaciones o delirios en el contexto de la enfermedad de Parkinson durante al menos un mes, excluyendo otras causas como la demencia con cuerpos de Lewy, la esquizofrenia o el delirium (episodio confesional agudo).

Esta definición difiere de la encontrada en el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-5, 2013), que incluiría a la Psicosis en la Enfermedad de

PSICOSIS EN ENFERMEDAD DE PARKINSON ¿CAUSA O CONSECUENCIA?

Parkinson dentro de "Trastorno psicótico debido a otra afección médica", sin especificar la naturaleza de este tipo de sintomatología.

Con el fin de profundizar en el estudio de la sintomatología psicótica asociada a la Enfermedad de Parkinson se realiza una revisión bibliográfica, incluyendo epidemiología, factores de riesgo, psicopatología y tratamiento.

PSICOSIS EN ENFERMEDAD DE PARKINSON ¿ CAUSA O CONSEUENCIA?

Descrito por primera vez en 1817 por James Parkinson, la Enfermedad de Parkinson (EP) se trata de un trastorno neurodegenerativo crónico cuya característica definitoria es la destrucción de neuronas dopaminérgicas pigmentadas en ganglios basales, especialmente en la sustancia negra. Representa el segundo trastorno neurodegenerativo más frecuente, tras la enfermedad de Alzheimer. Sus principales síntomas son motores, como el temblor, una menor expresividad facial, rigidez muscular e inestabilidad postural.

También pueden aparecer en ocasiones síntomas no motores muy incapacitantes, e incluyen anosmia, trastornos de la función autonómica (hipotensión ortostática, estreñimiento, disfunción sexual) y manifestaciones neuropsiquiátricas. Los síntomas psiquiátricos son frecuentes, e incluyen depresión mayor (30-50% de EP, puede preceder al diagnóstico), ansiedad y sintomatología obsesivo-compulsiva, alteraciones de la personalidad, sintomatología maníaca y psicótica (alucinaciones, ideación delirante paranoide y celotipia), deterioro cognitivo (síndrome disejecutivo, demencia subcortical y frontal) y delirium.

Los criterios diagnósticos de la Psicosis en Enfermedad de Parkinson fueron diseñados en 2007 por el Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos (National Institute of Neurological Disorders and Stroke, NINDS) y el grupo de trabajo del Instituto Nacional de Salud Mental (National Institutes of Mental Health, NIMH). Se basan en la presencia de al menos uno de los siguientes síntomas: ilusiones, sensación de presencia, alucinaciones o delirios en el contexto de la enfermedad de Parkinson durante al menos un mes, excluyendo otras causas como la demencia con cuerpos de Lewy, la esquizofrenia o el delirium (episodio confesional agudo).

Esta definición difiere de la encontrada en el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-5, 2013), que incluiría a la Psicosis en la Enfermedad de Parkinson dentro de "Trastorno psicótico debido a otra afección médica", sin especificar la naturaleza de este tipo de sintomatología.

PSICOSIS EN ENFERMEDAD DE PARKINSON ¿CAUSA O CONSECUENCIA?

Epidemiología y factores de riesgo

La prevalencia de sintomatología psicótica en la Enfermedad de Parkinson (EP) puede llegar al 60%, siendo el síntoma más frecuente las alucinaciones, que ocurren en el 40% de pacientes con EP y psicosis. De entre ellas, las alucinaciones visuales son las más comunes, variando del 16 al 38%. Las alucinaciones auditivas son menos frecuentes y generalmente coexisten con alucinaciones visuales, ocurriendo aproximadamente en el 10% de los pacientes con EP y psicosis.

Otros tipos de alucinaciones encontradas en la EP incluyen los llamados fenómenos alucinatorios "menores", que engloban los siguientes: alucinaciones de presencia, en las que la persona experimenta la sensación de que alguien está presente cuando en realidad no hay nadie allí; alucinaciones de paso, que consisten en imágenes fugaces y vagas en la visión periférica; e ilusiones, que son percepciones erróneas de estímulos reales que a menudo son de naturaleza visual. Estas "alucinaciones menores" han tomado más importancia debido a su desarrollo en etapas tempranas de la enfermedad, y pueden ser un "marcador" de progresión a alucinaciones visuales y otras alteraciones sensorio-perceptivas más graves en el 50-72% de los pacientes.

Las ideas delirantes son aún menos comunes, con una prevalencia del 1 al 7%, y tienden a ser el síntoma más incapacitante de todos los fenómenos psicóticos.

Los sujetos con EP desarrollan psicosis en las etapas más avanzadas de la enfermedad, por lo que la prevalencia aumenta con la duración de la enfermedad.

Existen numerosos factores que pueden contribuir al desarrollo de la psicosis en la EP, siendo el riesgo mayor cuanto más factores estén presentes.

Factores de riesgo farmacológicos.

- Enfermedad de Parkinson sin tratamiento previo. La mayoría de los estudios que evalúan la psicosis en la EP se centran en sujetos que ya toman fármacos para la propia enfermedad, siendo muy pocos los estudios sobre la incidencia en pacientes con EP de reciente diagnóstico sin tratamientos previos. Algunos estudios recientes sugieren que las alucinaciones pueden aparecer como sintomatología pre-motora, al igual que las alteraciones en el sueño.
- Fármacos antiparkinsonianos. La relación entre los síntomas psicóticos y los fármacos para la EP sigue siendo difícil de interpretar y separar, ya que la psicosis es más común en pacientes con EP avanzada y, por definición, estos pacientes estarán tratados con fármacos dopaminérgicos por sus síntomas motores. Los fármacos antiparkinsonianos pueden desencadenar o empeorar síntomas psicóticos.

PSICOSIS EN ENFERMEDAD DE PARKINSON ¿CAUSA O CONSECUENCIA?

- En la mayoría de los estudios realizados no existieron diferencias significativas en la dosis diaria total de levodopa u otros fármacos para la EP entre los pacientes con alucinaciones y los que no presentaban estos síntomas. La ausencia de alucinaciones, a pesar de la infusión de altas dosis de levodopa, también sugiere que la medicación dopaminérgica no es la única causa de la psicosis. Por el contrario, una dosis diaria más alta de levodopa se ha relacionado con la aparición de la sensación de presencia, un tipo de alucinación menor. Los síntomas psicóticos inducidos por fármacos aparecen generalmente tras más de 5 años de tratamiento, y lo más habitual es la aparición de "fenómenos menores" (ilusiones visuales y sensación de presencia), siendo mucho menos frecuentes las alucinaciones complejas y los delirios.

Factores de riesgo relacionados con la enfermedad.

- Duración y severidad de la EP. La asociación entre la psicosis en EP y la duración de la enfermedad es un hallazgo constante, siendo compatible con la teoría de que la causa de la psicosis se relaciona más con los factores relacionados con la enfermedad que con los fármacos. Existe un riesgo aumentado de desarrollar síntomas psicóticos a partir de los 6 años de duración de la enfermedad. Una mayor duración de la enfermedad también implica una mayor discapacidad y gravedad de la EP. Hasta la fecha, la edad avanzada (superior a 65 años) se ha considerado un factor de riesgo significativo.
- Subtipos clínicos y tipos genéticos de EP. El fenotipo motor de la EP que puede ser más propenso a desarrollar psicosis es el de mayor deterioro axial, menor temblor y mayor rigidez, bradicinesia, inestabilidad postural y congelación de la marcha.
- Tipos genéticos de EP. La asociación de genes que causan EP y el riesgo de psicosis no está clara, pero en general, la EP autosómica recesiva (AR) parece ser menos propensa a desarrollar psicosis que la EP autosómica dominante (AD) o EP idiopática no genética.
- Deterioro cognitivo. El deterioro cognitivo está fuertemente asociado con todos los síntomas psicóticos en la EP, y se considera uno de los factores de riesgo independientes más importantes para desarrollar estos síntomas. Los estudios han demostrado que la psicosis es más frecuente en pacientes con EP y demencia, que en pacientes con EP sin demencia, incluso en las primeras etapas de la enfermedad. La prevalencia de clínica psicótica en EP asociada a demencia es del 75%, y los síntomas son más difíciles de tratar en este grupo. A pesar de la importante asociación de la demencia con el riesgo de psicosis, un estudio reciente también evidenció una elevada proporción (20-25%) de pacientes con EP sin demencia que desarrollaron alucinaciones visuales, enfatizando la importancia de otros factores contribuyentes en los distintos grupos de pacientes estudiados.
- Alteraciones del sueño y la vigilia. Los trastornos del sueño se han observado con mayor frecuencia en pacientes con EP y alucinaciones visuales que en los pacientes sin

PSICOSIS EN ENFERMEDAD DE PARKINSON ¿CAUSA O CONSECUENCIA?

alucinaciones, lo que sugiere la existencia de un vínculo entre el sueño y el riesgo de psicosis en la EP. Tales trastornos del sueño incluyen fragmentación del sueño, sueños vívidos y pesadillas, somnolencia diurna y otros trastornos del sueño evidentes en la polisomnografía, incluida la disminución de la eficiencia del sueño, tiempo total de sueño REM y porcentaje de sueño REM.

- Alteraciones visuales. Existe una fuerte correlación entre los trastornos perceptivos visuales y las alucinaciones en pacientes con EP. En general, el deterioro de la visión (por ejemplo, cataratas) pueden inducir alucinaciones visuales en individuos susceptibles.
- Depresión. La ansiedad y los trastornos del estado de ánimo, como la depresión, también parecen ser factores de riesgo para desarrollar clínica psicótica en la EP. Muchos estudios han demostrado la correlación entre el estado de ánimo y los síntomas psicóticos, pudiendo aparecer en cualquier momento de la enfermedad. La depresión y la demencia se consideran los principales desencadenantes de la psicosis.
- Disfunción autonómica. Se ha demostrado la asociación entre la disfunción autonómica y la psicosis en la EP, aunque también puede reflejar una etapa más avanzada de la enfermedad. Se desconoce el mecanismo, si bien parece estar asociado a la dopamina y a su relación con el sueño y los ritmos circadianos.
- Alteraciones olfativas. La disminución de la capacidad olfativa (hiposmia) parece ser un predictor de sintomatología no motora en la EP, es decir, de síntomas psicóticos.
- Marcadores en Líquido Cefalorraquídeo. Existe una asociación entre la psicosis precoz en EP y una disminución de β amiloide 1-42 ($A\beta$ 1-42), pero no con la tau total, tau forforilada ni α -sinucleína. La psicosis en fases más avanzadas de la EP se ha relacionado a mayores niveles de amiloide, proteína tau y α -sinucleína en áreas frontales, parietales e hipocampales.
- Se ha observado que los pacientes con EP y discinesias tuvieron una frecuencia significativamente mayor de alucinaciones e ideación delirante, a excepción de la celotipia.
- Muchos estudios han concluido que la EP es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de cuadros confesionales agudos o delirium. Se desconoce la causa exacta de la susceptibilidad de los pacientes con EP y psicosis al desarrollo de delirium, pero claramente se encuentra relacionada con el proceso patológico, y contribuye a la teoría de que la psicosis no es un efecto inducido exclusivamente por estimulación farmacológica dopaminérgica.
- El sexo femenino se ha propuesto como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de psicosis en EP.

PSICOSIS EN ENFERMEDAD DE PARKINSON ¿CAUSA O CONSECUENCIA?

FISIOPATOLOGÍA

Históricamente se ha considerado al sistema dopaminérgico como esencial en la fisiopatología de la Psicosis en la Enfermedad de Parkinson, debido a su papel en otros tipos de psicosis y a los efectos desencadenantes de sintomatología psicótica de los agonistas dopaminérgicos usados en la EP. Sin embargo, en los estudios realizados no se ha observado una correlación significativa.

La fisiopatología de la psicosis en EP parece estar relacionada con la interacción entre factores extrínsecos y aquellos relacionados con la enfermedad.

El lóbulo temporal, en particular la región temporal inferolateral, parece desempeñar una función importante en el desarrollo de alucinaciones auditivas en la EP. El hallazgo anatomopatológico más relevante observado es una densidad elevada de Cuerpos de Lewy en amígdala y región parahipocampal de personas con EP y alucinaciones. La corteza temporal es parte del circuito visual ventral involucrado en el reconocimiento de objetos y rostros, así como en la integración de la información auditiva y visual.

En cuanto a los neurotransmisores, se han relacionado múltiples sistemas con la fisiopatología de la psicosis en EP, como el dopaminérgico, colinérgico, glutamatérgico y serotoninérgico.

Dopamina

El papel fundamental de la dopamina en el desarrollo de psicosis en la EP fue inicialmente descubierto al observar que pacientes tratados con levodopa desarrollaban o empeoraban síntomas psicóticos de características clínicas similares a otros síndromes relacionados con un exceso de dopamina (como la esquizofrenia), y que mejoraban al administrar antagonistas del receptor de dopamina.

La hipótesis original propuesta fue el fenómeno "kindling" farmacológico tras el tratamiento crónico con levodopa, según el cual la dopamina ya no se almacena de forma adecuada a nivel presináptico sobreestimulando los receptores D2 postsinápticos en áreas límbicas y mesocorticales, de forma análoga a la discinesia tardía, que darían lugar al inicio de la psicosis. Esta hipótesis es congruente con la teoría dopaminérgica de la esquizofrenia, que tampoco ha mostrado resultados significativos. Ningún estudio hasta la fecha sobre EP ha demostrado la correlación entre la hipersensibilidad de los receptores dopaminérgicos D2 con la psicosis (20-24). Los antagonistas dopaminérgicos D2 no sólo actúan a nivel de las vías mesolímbica y mesocortical (implicadas en los síntomas psicóticos), también lo hacen sobre la vía nigroestriada, causando efectos secundarios motores, más relevantes y limitantes en la EP.

PSICOSIS EN ENFERMEDAD DE PARKINSON ¿CAUSA O CONSECUENCIA?

Se han estudiado otros tipos de receptores dopaminérgicos como posibles dianas farmacológicas de la psicosis que no afecten a los circuitos motores D2. Algunos estudios han observado un aumento en la expresión de receptores D3 en el núcleo estriado ventral tras la administración prolongada de levodopa, que se correlaciona con las discinesias inducidas por levodopa, lo que sugiere una densidad de receptores D3 aumentada en la EP avanzada. Sin embargo, todavía no existe una clara asociación entre los receptores D3 y la psicosis en EP. Los receptores D4 han sido estudiados en el campo de la esquizofrenia, sin obtener resultados.

La base del tratamiento de la psicosis en la EP siguen siendo los antagonistas dopaminérgicos, también utilizados en la esquizofrenia y otros trastornos relacionados.

Serotonina

El sistema serotoninérgico también está implicado en la psicosis. Los antipsicóticos de segunda atípicos (por ejemplo clozapina y quetiapina) a dosis bajas, además de antagonistas D2, son también antagonistas de los receptores serotoninérgicos 5-HT_{2A/2C}, un mecanismo que proporciona propiedades antipsicóticas sin causar efectos motores en la esquizofrenia, y que no empeora estos síntomas en la EP.

Se ha sugerido un aumento en la función de los receptores 5-HT_{2A} en pacientes con alucinaciones visuales. En la EP, existe una pérdida de neuronas serotoninérgicas en el rafe, y una reducción de proyecciones serotoninérgicas hacia el córtex frontal, temporal y putamen.

Aunque todavía se desconoce la relación exacta entre la disfunción serotoninérgica y la psicosis en EP, recientemente se ha autorizado la Pimavanserina (antagonista 5-HT_{2A/C}) como antipsicótico indicado en EP.

Acetilcolina

El sistema colinérgico también está implicado en el desarrollo de psicosis en la EP, demostrado por la fuerte asociación entre demencia y sintomatología psicótica.

PSICOSIS EN ENFERMEDAD DE PARKINSON ¿CAUSA O CONSECUENCIA?

Glutamato

Los antagonistas glutamatérgicos amantadina o memantina pueden causar alucinaciones visuales en pacientes con EP. Estudios recientes han mostrado niveles disminuidos de glutamato en el núcleo caudado dorsal y putamen en pacientes con psicosis y EP, respecto a pacientes con EP sin síntomas psicóticos. El mecanismo exacto se desconoce.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial debe hacerse con otras enfermedades que cursen con síntomas psicóticos, como la Demencia con Cuerpos de Lewy, delirium o episodio confesional agudo, esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, trastorno por ideas delirantes y trastorno afectivo con características psicóticas.

Delirium

En el delirium (episodio confesional agudo) puede aparecer alucinaciones visuales o delirios, por lo que es muy importante diferenciarlo de la psicosis. En el delirium existe una disminución o alteración de la atención, alteraciones en el nivel de conciencia, fluctuación de la sintomatología (empeorando especialmente por la noche), desorientación y discurso incoherente. El comienzo es agudo, y casi siempre es secundario a patología orgánica, sobre todo de carácter infeccioso (por ejemplo, infecciones de orina). Sin embargo, la propia Psicosis en EP supone un factor de riesgo para el desarrollo de delirium, por lo tanto la presencia de éste no permite descartar el diagnóstico, que deberá realizarse una vez resuelto el episodio confesional agudo.

Enfermedad por Cuerpos de Lewy

Aunque puede aparecer deterioro cognitivo o demencia durante la evolución de la EP, si ésta precede a los síntomas motores orientaría más hacia una Enfermedad por Cuerpos de Lewy.

Trastornos psiquiátricos primarios

Los síntomas de la psicosis en la Enfermedad de Parkinson (EP) son muy diferentes a los encontrados en los trastornos psiquiátricos primarios. En los trastornos psicóticos primarios, las alucinaciones son en su mayoría auditivas, mientras que en la EP y otros trastornos neurológicos son predominantemente visuales.

PSICOSIS EN ENFERMEDAD DE PARKINSON ¿CAUSA O CONSECUENCIA?

En la EP no suelen tener contenido emocional. En la esquizofrenia, las personas escuchan voces de contenido desagradable, mientras que en la EP las imágenes suelen ser personas, a menudo niños, que ignoran al paciente. En la EP no hay alteraciones formales o del curso del pensamiento, mientras que sí son frecuentes en la esquizofrenia. La psicosis en la EP también se diferencia de la esquizofrenia y otros trastornos psiquiátricos primarios en la edad de inicio, siendo mucho menor en la esquizofrenia (a los 20-30 años).

Los trastornos del estado de ánimo, en especial la depresión, son muy frecuentes en los pacientes con EP, y en ocasiones se pueden acompañar de síntomas psicóticos. Éstos suelen ser congruentes con el estado de ánimo (de ruina, culpa, nihilistas) y remiten al mejorar el estado de ánimo.

PSICOPATOLOGÍA, CURSO Y PRONÓSTICO

La clínica psicótica en la Enfermedad de Parkinson consiste en síntomas positivos: alucinaciones y delirios.

Las alucinaciones suelen ser los primeros síntomas psicóticos en aparecer. De entre ellas, las alucinaciones visuales estereotipadas y repetitivas, como personas, animales e insectos son el tipo de síntoma psicótico más frecuente en la EP. Suelen ocurrir en entornos de bajo estímulo, sobre todo por la noche, cuando el paciente está solo.

Los fenómenos alucinatorios también se pueden clasificar en "menores" o "mayores". Las alucinaciones menores consisten en sensaciones de "presencia" o de "paso" e ilusiones.

- Alucinaciones "de paso": consisten en imágenes fugaces en el campo visual periférico, o pequeñas luces reflejadas en los cristales de las gafas. El paciente ve una sombra o un pequeño animal en la periferia del campo visual, se da vuelta para mirar y no ve nada.
- Alucinaciones "de presencia": los pacientes sienten que hay algo detrás o junto a ellos, que no pueden ver ni oír. Existe la percepción de que algo está "presente" cuando no es así, al volverse a mirar no hay nada. Es la más frecuente.
- Ilusiones: interpretaciones distorsionadas de percepciones o imágenes reales. La pareidolia, un tipo de ilusión consistente en reconocer patrones significativos (como caras u objetos) en estímulos ambiguos y aleatorios, es más frecuente en pacientes con EP y Demencia por Cuerpos de Lewy respecto a la población general.

Los síntomas iniciales más frecuentes son las ilusiones, como percibir una persona a partir de una sombra.

PSICOSIS EN ENFERMEDAD DE PARKINSON ¿CAUSA O CONSECUENCIA?

Las alucinaciones tempranas y leves pueden incluir las alucinaciones de presencia o de paso. Más tarde, las alucinaciones consisten en ver objetos, animales o personas cuando no hay estímulo visual. Pueden aparecer insectos en el suelo o personas desconocidas. Cuando se presentan por primera vez, las alucinaciones pueden ser una distracción y tal vez hasta entretenidas, pero con el paso del tiempo tienden a volverse molestas, a menudo con pérdida del juicio de realidad.

Las alucinaciones auditivas son menos frecuentes que las visuales, y con frecuencia las acompañan. Pueden ser simples, como ruidos (sonidos que crujen, pasos) o complejas, como voces y música. Las voces pueden ser familiares, incomprensibles, pero generalmente no son amenazantes. Aunque es poco frecuente, se han descrito síntomas similares a la esquizofrenia en EP, de contenido peyorativo. Las alucinaciones musicales también son poco frecuentes.

También pueden aparecer alucinaciones olfativas en el 10% de los pacientes con EP. Suelen ser difíciles de describir, tanto agradables como desagradables. Ocurren con o sin hiposmia, y pueden preceder a la aparición de síntomas motores de 1 a 5 años.

Las alucinaciones táctiles son muy poco frecuentes, existiendo pocos casos descritos en la literatura. Consisten en pequeños animales o insectos caminando por la piel, atravesándola o mordiendo. Las alucinaciones cenestésicas, variante de las táctiles que incluyen a los órganos internos, son muy raras.

Las alteraciones del contenido del pensamiento o delirios son menos frecuentes que las alucinaciones, pero también más graves, y son más propensas a conducir a la hospitalización y agitación psicomotriz. Son creencias irracionales e irreductibles que no se basan en hechos.

Los trastornos delirantes se han asociado tradicionalmente a enfermedades psiquiátricas, aunque en los últimos años se han ido describiendo casos en múltiples enfermedades neurológicas, como la demencia, infartos cerebrales y traumatismos craneoencefálicos. En la EP son muy poco frecuentes, aunque se han descrito varios casos, y consisten en delirios de contenido no demasiado extravagante ni extraño, de al menos un mes de duración. La temática puede ser erotomaníaca, megalomaníaca, celotípica (la más frecuente), de robo, persecutoria o somática. Estos delirios a menudo involucran a las personas más cercanas del paciente y que le proporcionan apoyo, incluidos los cónyuges, otros miembros de la familia y los cuidadores.

- Síndrome de Ekbom o delirio de infestación, en el paciente tiene la convicción de estar infectado por parásitos o insectos pequeños, pero visibles para él. Se han descrito

PSICOSIS EN ENFERMEDAD DE PARKINSON ¿CAUSA O CONSECUENCIA?

unos pocos casos de paratosis delirante secundaria al tratamiento con agonistas dopaminérgicos en pacientes con EP avanzada. Suelen responder bien a los antipsicóticos.

- Síndrome de Otelo o delirio celotípico, que consiste en la convicción delirante de que la pareja está siendo infiel. Es el tema delirante más frecuente en la EP. Se trata de un trastorno delirante orgánico caracterizado por celotipia asociada a demencia o como efecto secundario de los agonistas dopaminérgicos en pacientes sin demencia. Es más frecuente en hombres que en mujeres. La duración de la enfermedad antes del diagnóstico varía de 2 a 20 años. Es más frecuente en pacientes que no presentan deterioro cognitivo. Es frecuente su comorbilidad con otros trastornos psiquiátricos, especialmente con la ansiedad y la depresión.
- Síndrome de Capgras o síndrome de falsas identificaciones, en el que el paciente cree que algún familiar ha sido reemplazado por un impostor que pretende hacerse pasar por él. Esta sensación de no-familiaridad también se ha observado en la percepción de lugares, animales y objetos. Es relativamente común en enfermedades neurodegenerativas, especialmente en la Demencia por cuerpos de Lewy, y se asocia frecuentemente a alucinaciones visuales. Hasta la fecha, se ha descrito en un total de 30 pacientes con EP.
- Síndrome de Fregoli, en el que el paciente identifica falsamente personas conocidas en desconocidos.

Se trata de un fenómeno muy raro en la EP. En los trastornos relacionados con el control de impulsos la persona no es capaz de controlar el impulso de actuar de forma potencialmente peligrosa hacia sí mismo o hacia otras personas. Asociados a delirios celotípicos en pacientes con EP, se consideran un efecto secundario no motor del tratamiento con agonistas dopaminérgicos. La hipersexualidad, definida como un interés aumentado en actividades sexuales, también es frecuente en pacientes con EP en tratamiento.

Las alucinaciones menores suelen ser los primeros síntomas de la Psicosis en EP, aparecen de forma temprana en el curso de la enfermedad, en ocasiones precediendo al inicio de los síntomas motores. Sin embargo, según algunos estudios, sólo desarrollarían alucinaciones visuales un 28'6% de los pacientes a lo largo de 4 años. La mayoría permanecerían estables, y en hasta un 9'6% de los pacientes las alucinaciones remitirían de forma espontánea. Los delirios no necesariamente suponen el destino final de la psicosis en EP, y son más frecuentes en los pacientes con una edad de inicio menor.

Los síntomas psicóticos en la EP pueden tener importantes consecuencias, aumentan el riesgo de demencia y mortalidad, disminuyendo también la calidad de vida.

PSICOSIS EN ENFERMEDAD DE PARKINSON ¿CAUSA O CONSECUENCIA?

TRATAMIENTO Y MANEJO

El manejo y tratamiento de la Psicosis en Enfermedad de Parkinson debe ser multidisciplinar, incluyendo psicoterapia, reducción o interrupción de fármacos antiparkinsonianos y empleo de medicación específica para el tratamiento de la psicosis. En cuanto a terapias psicológicas, no se ha encontrado literatura para el tratamiento de la psicosis en EP.

Como medida inicial, se debe evaluar la severidad y frecuencia de los síntomas psicóticos y su repercusión, valorando la necesidad de intervención. La mayoría de los pacientes con alucinaciones no quieren tratamiento, a menos que sean molestas y provoquen alteraciones conductuales. En el caso de no tratarse, deben ser monitorizados de forma estrecha para detectar de forma precoz un empeoramiento, especialmente si existe otra patología médica concurrente. La presencia de fenómenos sensorio-perceptivos menores es un factor de riesgo en cuanto a que al aumentar los fármacos antiparkinsonianos podrían empeorar los síntomas psicóticos. Así, cuando un paciente requiere un aumento de la medicación para la EP estos síntomas deben ser tratados para evitar su progresión.

El primer paso en el tratamiento de la psicosis en la EP es tratar posibles enfermedades orgánicas concomitantes, que pueden exacerbar los síntomas psicóticos y causar delirium. En algunas ocasiones, la aparición de estos síntomas podría ser el primer signo de algunas patologías infecciosas (infecciones urinarias o neumonías).

A continuación, se deben revisar los fármacos antiparkinsonianos. Los síntomas psicóticos pueden estar relacionados con la introducción de un nuevo fármaco o el incremento en la dosis de otro previo. Los fármacos anticolinérgicos (empleados como antiparkinsonianos) también pueden empeorar la psicosis, así como los analgésicos opiáceos, antidepresivos y ansiolíticos. Sin embargo, es importante recordar que muchos pacientes pueden desarrollar síntomas psicóticos no asociados a la medicación, debido a la progresión de la enfermedad.

Las recomendaciones en cuanto a la reducción de fármacos para la EP, son en primer lugar reducir o interrumpir anticolinérgicos, amantadina, agonistas dopaminérgicos e inhibidores MAO-B, en ese orden, antes de pensar en reducir L-Dopa. Al realizar estos cambios, es esperable observar un empeoramiento en los síntomas parkinsonianos motores, más evidente si se realiza de forma brusca. La interrupción súbita de los agonistas dopaminérgicos puede causar síndrome de abstinencia de agonistas dopaminérgicos, que consiste en ansiedad, agitación psicomotriz, fatiga, disforia, irritabilidad y craving. Es importante asegurarse siempre de que se conserva la función motora, en caso contrario

PSICOSIS EN ENFERMEDAD DE PARKINSON ¿CAUSA O CONSECUENCIA?

puede ser necesario sustituir estos fármacos por su equivalente en dosis de L- Dopa. No debemos olvidar que a veces la sintomatología psicótica en EP no está relacionada con los fármacos antiparkinsonianos, por lo tanto no remite al interrumpirlos.

Una vez que estos fármacos se han reducido a la mínima dosis tolerable y no ha remitido la sintomatología psicótica, existen varias opciones.

Por una parte se pueden administrar inhibidores de la colinesterasa (donepezilo, rivastigmina, galantamina), que han demostrado cierta eficacia débil en estudios realizados con pacientes con demencia en cuanto a reducción de las alucinaciones. Sin embargo, se desconoce el tiempo de acción y su eficacia real.

La otra opción terapéutica son los antipsicóticos, de los cuales sólo 5 se han estudiado a doble ciego y controlados con placebo: clozapina, olanzapina, quetiapina, melperona y pimavanserina. Todos los antipsicóticos, incluyendo la pimavanserina, tienen una alerta en ficha técnica sobre su uso en ancianos con demencia, pudiendo contribuir a una prolongación en el intervalo QT. Se recomienda realizar un Electrocardiograma previo al tratamiento para asegurar la normalidad del intervalo QT. Otro riesgo potencial en esta población es el síndrome neuroléptico maligno y un aumento en la mortalidad. A pesar de ello, se recomienda tratar de forma activa la psicosis con los antipsicóticos recomendados, la que estos síntomas constituyen predictores independientes de la mortalidad a los 12 años. Además, la detección temprana de alucinaciones y delirios y el uso de antipsicóticos, puede reducir el riesgo de deterioro posterior.

Clozapina

Fue el primer antipsicótico de segunda generación o atípico descubierto, actuando como antagonista leve de los receptores D2 estriatales y con actividad relevante sobre los receptores D4 y 5HT-2 (especialmente a las bajas dosis empleadas en la EP). Ya que se caracteriza por la ausencia de efectos secundarios extrapiramidales, es una buena opción para el tratamiento de la Psicosis en Enfermedad de Parkinson, al no empeorar la función motora a pesar de sus propiedades antagonistas de la dopamina. Los estudios realizados indican con un nivel de evidencia A que se trata de un tratamiento efectivo en la sintomatología psicótica de la EP, sin empeoramiento en la función motora y mejorando el temblor.

Se debe emplear a dosis menores que las recomendadas para la esquizofrenia, tanto de inicio como en la escalada, ya que puede producir excesiva sedación, con un rango de dosis de 6'25mg/día a 50mg/día (en esquizofrenia se recomienda 200-400mg/día).

PSICOSIS EN ENFERMEDAD DE PARKINSON ¿CAUSA O CONSECUENCIA?

Existe poca bibliografía sobre la aparición de neutropenia en pacientes en tratamiento con clozapina con psicosis y EP. En la población general, este efecto adverso es independiente de la dosis en personas con esquizofrenia, pero no existen datos publicados con el rango de dosis de 6'25mg/día a 50mg/día de la psicosis en EP.

Se deben realizar los controles analíticos y recomendaciones indicados en ficha técnica: hemogramas semanales durante los primeros 6 meses, posteriormente mensuales.

Los efectos secundarios más frecuentes en esta población son la sedación y la hipotensión ortostática. El aumento de sedación puede empeorar la sintomatología confusional en pacientes con demencia. El síndrome metabólico no es frecuente a estas dosis, a diferencia de lo que ocurre en el tratamiento de la esquizofrenia.

Olanzapina

Los estudios realizados con olanzapina han demostrado un empeoramiento relevante en los síntomas motores sin beneficio en los síntomas psicóticos. De hecho en uno de los estudios se describió con un nivel de evidencia A que la olanzapina es perjudicial para el tratamiento de la Psicosis en EP. Por lo tanto, se desaconseja su uso en pacientes con Enfermedad de Parkinson.

Melperon

Es un antipsicótico atípico de la familia de las butirofenonas, estructuralmente relacionado con el haloperidol. En los estudios realizados, es bien tolerado, pero no ha demostrado eficacia en el tratamiento de los síntomas psicóticos.

Quetiapina

La quetiapina tiene una estructura similar a la clozapina, con moderada afinidad por los receptores D2 y mayor para los 5HT-2,. A pesar de que los estudios doble ciego con placebo realizados la quetiapina no ha demostrado eficacia en el tratamiento de la psicosis en EP (sin empeoramiento motor), en la práctica clínica sí ha demostrado ser útil en un rango de dosis de 25mg/día a 75mg/día, debido a su buen perfil de efectos secundarios.

Es una alternativa razonable a la Clozapina, ya que no precisa de controles hematológicos semanales, y puede ofrecerse como tratamiento de primera línea en aquellos pacientes que lo deseen.

PSICOSIS EN ENFERMEDAD DE PARKINSON ¿CAUSA O CONSECUENCIA?

Los principales efectos adversos en esta población son la sedación y la hipotensión ortostática.

Otros antipsicóticos atípicos

Los resultados obtenidos con risperidona han sido contradictorios, debido a que empeora la sintomatología motora. En cuanto a otros como el aripiprazol y la ziprasidona, los resultados obtenidos en los estudios son mixtos. Todos los antipsicóticos han demostrado empeorar la función motora, a excepción de la clozapina, quetiapina y melperona.

Pimavanserina

La pimavanserina es un agonista inverso de serotonina (5HT-A) que ha demostrado ser bien tolerado y eficaz en la psicosis asociada a la EP, especialmente en los delirios. Es el primer antipsicótico comercializado que carece de acción a nivel de bloqueo de receptores dopaminérgicos, lo que supone un gran avance en el campo de la psicosis en general, y en particular de la asociada a EP. En Estados Unidos es el único fármaco aprobado por la FDA con indicación en Psicosis asociada a EP.

Con buena tolerancia, carece de efectos secundarios a nivel motor y ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de la psicosis. Como efectos secundarios relevantes, destaca el edema periférico.

Anticolinesterásicos y antilutamatérgicos

Existen pocos datos sobre los inhibidores de la colinesterasa, que reflejan una posible eficacia en la intensidad y frecuencia de alucinaciones y delirios en pacientes con demencia, especialmente la rivastigmina.

Sus efectos secundarios son incontinencia fecal, diarrea o dispepsia. Pueden empeorar sintomatología confusional.

A pesar de que la memantina (antagonista NMDA utilizado en la demencia) ha demostrado mejorar alteraciones conductuales asociadas al deterioro cognitivo, puede empeorar los síntomas psicóticos asociados a la EP. Debido a su acción antagonista del glutamato, puede exacerbar las alucinaciones visuales, por lo que no se recomienda su uso en pacientes con psicosis y EP.

PSICOSIS EN ENFERMEDAD DE PARKINSON ¿CAUSA O CONSECUENCIA?

Ansiolíticos y antidepresivos

La ansiedad y la depresión se asocian frecuentemente a la psicosis en la EP. Se ha sugerido que tanto los Inhibidores Selectivos de la Recaptación de la Serotonina (ISRS) e Inhibidores de la Recaptación de Serotonina y Noradrenalina (ISRSNa) pueden mejorar ambas esferas debido a su acción reguladora serotoninérgica. En una serie de casos se observó una remisión de la clínica asociada a la EP con citalopram (un ISRS) y venlafaxina (ISRSNa) en pacientes con ansiedad o depresión comórbida. También se ha observado en algunos casos que otro tipo de antidepresivos, como la mirtazapina y la clomipramina mejoraron los síntomas psicóticos. Sin embargo, no su eficacia no se ha demostrado en ningún ensayo clínico.

Terapia Electroconvulsiva.

Si todos los fármacos anteriores fracasan, y la sintomatología es muy limitante y con elevada repercusión a nivel conductual, podría considerarse la Terapia Electroconvulsiva (TEC) por su buen perfil de efectos adversos y eficacia. Puede estar especialmente indicada en psicosis asociada a depresión en EP.

En muchas series de casos se han observado beneficios con la TEC en el tratamiento de Psicosis resistente en EP sin cambios, o incluso mejoría, en la función motora. Sin embargo, no existen estudios que avalen su eficacia.

PSICOSIS EN ENFERMEDAD DE PARKINSON ¿CAUSA O CONSECUENCIA?

BIBLIOGRAFÍA

Chang A, Fox SH. Psychosis in Parkinson's Disease: Epidemiology, Pathophysiology, and Management. *Drugs*. 2016;76:1093–1118.

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;56:595–601.

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;50:515–7.

Fenelon G, Soulas T, Cleret de Langavant L, Trinkler I, Bachoud-Levi AC. Feeling of presence in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011;82:1219–24.

Williams DR, Lees AJ. Visual hallucinations in the diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a retrospective autopsy study. *Lancet Neurol*. 2005;4:605–10.

Fenelon G, Mahieux F, Huon R, Ziegler M. Hallucinations in Parkinson's disease: prevalence, phenomenology and risk factors. *Brain*. 2000;123:733–45.

Williams DR, Warren JD, Lees AJ. Using the presence of visual hallucinations to differentiate Parkinson's disease from atypical parkinsonism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79:652–5.

Goetz CG, Leurgans S, Pappert EJ, Raman R, Stemer AB. Prospective longitudinal assessment of hallucinations in Parkinson's disease. *Neurology*. 2001;57:2078–82.

PSICOSIS EN ENFERMEDAD DE PARKINSON ¿CAUSA O CONSECUENCIA?

Papapetropoulos S, Argyriou AA, Ellul J. Factors associated with drug-induced visual hallucinations in Parkinson's disease. *J Neurol.* 2005;252:1223-8.

Biglan KM, Holloway RG Jr, McDermott MP, Richard IH, Parkinson Study Group C-PDI. Risk factors for somnolence, edema, and hallucinations in early Parkinson disease. *Neurology.* 2007;69:187-95.

Aarsland D, Ballard C, Larsen JP, McKeith I. A comparative study of psychiatric symptoms in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with and without dementia. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2001;16:528-36.

Lee AH, Weintraub D. Psychosis in Parkinson's disease without dementia: common and comorbid with other non-motor symptoms. *Mov Disord.* 2012;27:858-63.

Gama RL, de Bruin VM, de Bruin PF, Tavora DG, Lopes EM, Jorge IF, et al. Risk factors for visual hallucinations in patients with Parkinson's disease. *Neurol Res.* 2015;37:112-6.

Comella CL, Tanner CM, Ristanovic RK. Polysomnographic sleep measures in Parkinson's disease patients with treatment-induced hallucinations. *Ann Neurol.* 1993;34:710-4.

Morgante L, Colosimo C, Antonini A, Marconi R, Meco G, Pederzoli M, et al. Psychosis associated to Parkinson's disease in the early stages: relevance of cognitive decline and depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2012;83:76-82.

Solla P, Cannas A, Floris GL, Orofino G, Costantino E, Boi A, et al. Behavioral, neuropsychiatric and cognitive disorders in Parkinson's disease patients with and without motor complications. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2011;35:1009-13.

Lubomski M, Rushworth RL, Tisch S. Hospitalisation and comorbidities in Parkinson's disease: a large Australian retrospective study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015;86:324-30.

Frei K, Truong DD. Hallucinations and the spectrum of psychosis in Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences.* 2017;374:56-62

PSICOSIS EN ENFERMEDAD DE PARKINSON ¿CAUSA O CONSECUENCIA?

Ravina, K. Marder, H.H. Fernandez, J.H. Friedman, W. McDonald, D. Murphy et al, Diagnostic criteria for psychosis in Parkinson's disease: Report of an NINDS, NIMH work group, *Mov Disord.* 22(8) (2007) 1061-1068.

Ffytche DH, Pereira JB, Ballard C, et al. Risk factors for early psychosis in PD: insights from the Parkinson's Progression Markers Initiative. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2017;88(4):325-331.

Goetz CG, Tanner CM, Klawans HL. Pharmacology of hallucinations induced by long-term drug therapy. *Am J Psychiatry.* 1982;139:494-7.

Wolters EC. Dopaminomimetic psychosis in Parkinson's disease patients: diagnosis and treatment. *Neurology.* 1999;52:S10-3.

Moskovitz C, Moses H 3rd, Klawans HL. Levodopa-induced psychosis: a kindling phenomenon. *Am J Psychiatry.* 1978;135:669-75.

Snyder SH. The dopamine hypothesis of schizophrenia: focus on the dopamine receptor. *Am J Psychiatry.* 1976;133:197-202.

Seeman P. All roads to schizophrenia lead to dopamine supersensitivity and elevated dopamine D2(high) receptors. *CNS Neurosci Ther.* 2011;17:118-32.

Pollak P, Tison F, Rascol O, Destee A, Pere 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;75:689-95.

Kapur S, Seeman P. Does fast dissociation from the dopamine d(2) receptor explain the action of atypical antipsychotics?: a new hypothesis. *Am J Psychiatry.* 2001;158:360-9.

Kianirad Y, Simuni T. Pimavanserin, a novel antipsychotic for management of Parkinson's disease psychosis. *Expert Review of Clinical Pharmacology.* 2017;10:1161-1168

PSICOSIS EN ENFERMEDAD DE PARKINSON ¿CAUSA O CONSECUENCIA?

Sahli ZT, Tarazi fi. Pimavanserin: Novel pharmacotherapy for Parkinson's disease psychosis. *Expert Review of Clinical Pharmacology*. 2018;13:103-110.

Moro, Adriana et al. Delusional misidentification syndrome and other unusual delusions in advanced Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2013;19(8):751-754.

Factor, Stewart A. et al. Cognitive correlates of hallucinations and delusions in Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences*. 2014;347(1):316-321.

Poletti, Michele et al. Concomitant development of hypersexuality and delusional jealousy in patients with Parkinson's disease: A case series. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2014;20(11):1290-1292.

Hermanowicz H. Delusional misidentification in Parkinson's disease: report of two cases and a review. *Postgraduate Medicine*. 2018;130(2):280-283.

Marty L, Timothy E. Management of Hallucinations and Psychosis in Parkinson's Disease. *Am J Geriatr Pharm*. 2010;8(4):316-330.

Pagonabarra J, Martinez-Horta S, Bobadilla R, Perez J, Robosa-Nogue R, Marin J et al. Minor hallucinations occur in drug-naïve Parkinson's disease patients, even from the premotor phase. *Mov Disord*. 2016;31(1):45-52.

Ffytche DH, Aarsland D. Psychosis in Parkinson's Disease. *International Review of Neurobiology*. 2017;133:585-622.

Friedman JH. Pharmacological interventions for psychosis in Parkinson's disease patients. *Expert Opin Pharmacother*. 2018;19(5):499-505.

Stahl SM. Mechanism of action of pimavanserin in Parkinson's disease psychosis: targeting serotonin 5HT_{2A} and 5HT_{2C} receptors. *CNS spectrums*. 2016;21(4): 271-5.

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.

PSICOSIS EN ENFERMEDAD DE PARKINSON ¿CAUSA O CONSECUENCIA?

Clozapine in drug-induced psychosis in Parkinson's disease. The French Clozapine Parkinson Study Group. Lancet. 1999;353(9169):2041-2.

Wand AP, Peisah C. Managing psychosis in Parkinson's disease without drugs. Neurodegenerative disease management. 2015;5(4):271-4.

Cummings JL. Organic delusions: phenomenology, anatomical correlations, and review. Br J Psychiatry 1985;146:184e97.

Kataoka H, Sugie K. Delusional Jealousy (Othello Syndrome) in 67 Patients with Parkinson's Disease. Frontiers in Neurology. 2018;9:129.

Breier A, Sutton VK, Feldman PD, Kadam DL, Ferchland I, Wright P, et al. Olanzapine in the treatment of dopamimetic induced psychosis in patient with Parkinson's disease. Biol Psychiatry (2002) 52:438-45.