

Revisión

Seubert-Ravelo Ana Natalia,^{1,2}
Yáñez-Téllez Ma Guillermina¹

¹Unidad de Investigación Interdisciplinaria en Ciencias de la Salud y Educación (UIICSE). Facultad de Estudios Superiores Iztacala. Universidad Nacional Autónoma de México.

²Unidad de Trastornos del Movimiento y Neurociencias de México UTMON.

El cuadro neurocognitivo y neuropsiquiátrico de la enfermedad de Parkinson

Neurocognitive and neuropsychiatric features of Parkinson disease

Resumen

La enfermedad de Parkinson (EP) es considerada un trastorno del movimiento; sin embargo su concepción actual incluye una serie de síntomas no motores incluyendo alteraciones neurocognitivas y neuropsiquiátricas. La presente revisión tiene como objetivo brindar un panorama actualizado de los síntomas cognitivos y psiquiátricos asociados a la EP. El espectro de alteraciones cognitivas incluye el deterioro cognitivo leve y la demencia, mientras que las principales alteraciones psiquiátricas incluyen depresión, ansiedad, apatía, psicosis y trastornos del control de impulsos. La base neurobiológica de las alteraciones cognitivas y psiquiátricas en la EP involucra la disfunción de diversos circuitos cortico-subcorticales, así como diferentes sistemas de neurotransmisión, especialmente los sistemas monoaminérgicos y el sistema colinérgico. Las alteraciones cognitivas y psiquiátricas en la EP tienen un efecto detrimental importante, y en ocasiones mayor al de los síntomas motores, en la calidad de vida de los pacientes y sus cuidadores. Por otro lado, la presencia de estos síntomas hace el tratamiento de la EP más complejo, restringiendo en ocasiones las opciones terapéuticas; es por lo tanto relevante su oportuna identificación y manejo.

Palabras clave

Cognición, demencia, deterioro cognitivo leve, enfermedad de Parkinson, síntomas psiquiátricos.

Abstract

Parkinson disease (PD) is considered a movement disorder; nonetheless its current conception includes a series of non-motor symptoms comprising neurocognitive and neuropsychiatric symptoms. The objective of the present review is to offer an updated perspective of PD associated cognitive and psychiatric symptoms. The spectrum of cognitive dysfunction includes mild cognitive impairment and PD associated dementia, while the most common psychiatric symptoms include depression, anxiety, apathy, psychosis and impulse control disorders. The neurobiological base of cognitive and psychiatric features in PD involves dysfunction of cortico-subcortical circuitry, as well as different neurotransmitter systems, especially monoaminergic and cholinergic systems. Cognitive and psychiatric features in PD have a relevant detrimental effect in the quality of life of patients and caregivers. Furthermore, the presence of such symptoms makes PD treatment a complex matter, in some cases restricting therapeutic options; timely identification and management in therefore relevant.

Keywords

cognition, dementia, mild cognitive impairment, Parkinson's disease, psychiatric symptoms.

Correspondencia:

Mtra. Ana Natalia Seubert Ravelo,
Unidad de Investigación Interdisciplinaria en Ciencias de la Salud y Educación
(UIICSE), UNAM FES Iztacala.
Av. De los Barrios No. 1, Los Reyes Iztacala, Tlalnepantla, Estado de México,
México, CP 54090.
Correo electrónico: ana.seubert@gmail.com

Introducción

La enfermedad de Parkinson (EP) constituye el segundo trastorno neurodegenerativo más común, tan solo superado por la enfermedad de Alzheimer. Desde su descripción inicial por James Parkinson en 1817, quien describe que los sentidos y el intelecto se encuentran inalterados,¹ se ha considerado a esta enfermedad como un trastorno del movimiento, lo cual llevó a que por más de un siglo fuera estudiada y tratada como tal. La concepción de la enfermedad de Parkinson únicamente como un trastorno del movimiento tuvo como consecuencia que otros aspectos relevantes de su cuadro clínico fueran poco notados, estudiados y en consecuencia atendidos. No obstante, esta visión estrecha de la EP ha cambiado radicalmente en las últimas décadas. Actualmente es bien reconocido que la enfermedad conlleva una serie de síntomas no motores, entre los que las alteraciones cognitivas y psiquiátricas destacan por el efecto detrimental que pueden tener para la calidad de vida de los pacientes y su familia,^{2,3} e incluso el efecto que pueden tener al considerar diversas opciones terapéuticas, tanto farmacológicas como quirúrgicas.

La presente revisión tiene como objetivo brindar un panorama actualizado de los síntomas cognitivos y psiquiátricos asociados a la EP, así como sus bases neurobiológicas.

Disfunción cognitiva en la EP

El deterioro cognitivo es una característica comúnmente asociada a la EP y puede ocurrir en diversos grados, incluyendo el Deterioro Cognitivo Leve (DCL) y la demencia asociada a la EP (DEP). Si bien los estados demenciales se asocian a etapas más avanzadas de la enfermedad, la disfunción cognitiva puede presentarse incluso desde fases iniciales del padecimiento.⁴ Los dominios cognitivos típicamente afectados en la EP incluyen el funcionamiento ejecutivo y la atención,⁵ la memoria episódica, específicamente los procesos de codificación y evocación,⁶ y el funcionamiento visuoespacial;⁵ las alteraciones del lenguaje no son un aspecto predominante en la EP, no obstante también

deben ser evaluados.^{7,8} Los dominios mencionados se encuentran alterados en el DCL y tienden a empeorar en la DEP.

Diversos factores neurobiológicos de han identificado como el sustrato del deterioro cognitivo en la EP, entre ellos varios hallazgos neuropatológicos y la disfunción de diferentes sistemas de neurotransmisores. La base neuropatológica de la DEP ha sido más estudiada que el sustrato del DCL, y la evidencia apunta a que la presencia de cuerpos de Lewy (inclusiones intraneuronales de α -sinucleína) corticales,⁹ además de la presencia de factores asociados a la edad avanzada como patología tipo Alzheimer (agregaciones de proteína tau y β -amiloides) y enfermedad cerebrovascular, juegan un papel clave.¹⁰ Es también importante considerar la disfunción en diversos sistemas de neurotransmisión como factores subyacentes a la DEP. La muerte de neuronas dopaminérgicas de la sustancia nigra (grupo A9) y en menor medida del área tegmental ventral (grupo A10) ocasionan una disfunción de las vías mesoestriatal, mesolímbica y mesocortical^{11,12} asociadas al control cognitivo, los sistemas de recompensa y el control conductual. Otros sistemas monoaminérgicos han sido menos estudiados en la EP, sin embargo, la muerte de neuronas noradrenérgicas A6 del locus coeruleus, las cuales inervan el cerebro anterior, son frecuentes en la DEP.¹³ En cuanto al sistema colinérgico, las neuronas Ch4 del núcleo basalis de Meynert, las cuales proyectan a la corteza frontal, el hipocampo y el accumbens, sufren degeneración en la EP, siendo ésta más severa en la DEP.¹⁴

Las alteraciones cognitivas en pacientes con EP no demenciados se ha relacionado principalmente a la disfunción de los circuitos frontoestriatales¹⁵ asociada a la deficiencia dopaminérgica;¹⁰ de especial relevancia para el funcionamiento cognitivo, más específicamente para el funcionamiento ejecutivo, son los circuitos que establecen la corteza prefrontal dorsolateral y orbital con el núcleo caudado.¹⁶ Por otro lado, la denervación colinérgica a nivel

neocortical también se ha asociado a los déficits cognitivos presentes en la EP sin demencia.¹⁷

Deterioro Cognitivo Leve en la EP

El Deterioro Cognitivo Leve (DCL) es definido como un declive en el funcionamiento cognitivo que no es normal para la edad y sin embargo no afecta de manera significativa el funcionamiento en las actividades diarias, al menos en la realización de actividades básicas. No obstante, el DCL implica un riesgo elevado para el desarrollo de DEP.¹⁸ La proporción de pacientes EP que cursan con DCL es variable, pero se ha estimado entre 19% y 40%.¹⁹

La MDS (*Movement Disorder Society*) propuso en 2012 criterios para el diagnóstico de DCL asociado a EP,⁸ los cuales establecen que es necesario el diagnóstico establecido de EP y un deterioro cognitivo insidioso causado de manera primaria por el proceso subyacente de enfermedad. Además, los déficits cognitivos deberán ser cuantificables a través de una evaluación neuropsicológica. Existen dos niveles de certeza para el diagnóstico dependiendo el tipo de instrumentos utilizados (*Tabla 1*). Un aspecto relevante en el diagnóstico de DCL es que, a diferencia del estado demencial, los déficits cognitivos no deberán interferir significativamente con la independencia del paciente.

De los diversos subtipos de DCL, la evidencia apuntan a que el DCL no-amnésico dominio único es el más común.¹⁹ Existen algunos factores que se han asociados a la presencia de DCL, entre ellos edad avanzada al momento de la evaluación y al inicio de la enfermedad, depresión, mayor severidad de los síntomas motores y un estadio avanzado de la enfermedad.¹⁹

Demencia asociada a la EP

La demencia es un escenario común en la EP, tiene un inicio insidioso⁷ y se ha reportado que hasta el 80% de los pacientes la desarrollarán tras 20 años del padecimiento.²⁰ Si bien los dominios cognitivos afectados en la DEP son básicamente los mismos que en el DCL, algunas diferencias en el perfil se han descrito. Por ejemplo, los déficits y fluctuaciones atencionales parecen estar asociadas al estado demencial.²¹ En el caso de la memoria, las deficiencias

Inclusión

- Diagnóstico de EP establecido clínicamente utilizando los criterios del UK PD Brain Bank.
- Inicio insidioso del deterioro cognitivo reportado por el paciente, un informante u observado por el evaluador.
- Déficits cognitivos cuantificables mediante una evaluación neuropsicológica.
- Los déficits cognitivos no interfieren significativamente con la independencia funcional, aunque pueden presentarse dificultades sutiles en tareas instrumentales.

Exclusión

- Diagnóstico de demencia asociada EP.
- Explicaciones primarias alternativas para el déficit cognitivo (ej. delirium, EVC, TCE, trastorno depresivo mayor).
- Presencia de otros síntomas asociados a la EP que en la opinión del evaluador puedan influenciar significativamente la evaluación (ej. alteraciones motoras, ansiedad o depresión severa, psicosis, somnolencia diurna).

Guías para los niveles de certeza I y II

Nivel I. Evaluación breve

- Alteración en una escala global de habilidades cognitivas validada para su uso en EP, O
- Alteración en al menos dos pruebas, cuando se realice una evaluación neuropsicológica breve (que incluya menos de dos pruebas de los cinco dominios cognitivos sugeridos* o se evalúen menos de cinco dominios cognitivos).

Nivel II. Evaluación extensa

- Evaluación que incluya dos pruebas por cada uno de los cinco dominios cognitivos*.
- Alteración en al menos dos pruebas neuropsicológicas, ya sea dos pruebas en un mismo dominio o una prueba en dos dominios cognitivos diferentes.
- La alteración neuropsicológica se demuestra por:
 - » Desempeño 1-2 DE por debajo de normas apropiadas, o
 - » Declive significativo demostrado en evaluaciones sucesivas, o
 - » Declive significativo del nivel premórbido estimado.

Tabla 1. Criterios Diagnósticos para Deterioro Cognitivo Leve (DCL) asociado a la Enfermedad de Parkinson (EP)⁸. Nota: *, 5 dominios cognitivos sugeridos: atención/memoria de trabajo, funcionamiento ejecutivo, memoria, funcionamiento visuoespacial, lenguaje.

van más allá de la alteración en el recuerdo libre típicamente descrita en el DCL-EP, afectando también el recuerdo con claves y las tareas de reconocimiento,²² pudiendo acercarse en algunos casos al desempeño en pacientes con Alzheimer. Comparada con la demencia tipo Alzheimer, en la que predomina el perfil amnésico, se ha descrito a la DEP como un perfil subcortical con predominio de disfunción ejecutiva, sin embargo, la diferencia parece ser clara únicamente en fases tempranas volviéndose más compleja de identificar conforme avanza el cuadro demencial.⁷

A demás de una mayor severidad en la disfunción cognitiva comparada con el DCL, la DEP también suele estar acompañada de una serie de síntomas psiquiátricos. Entre ellos los más comunes incluyen síntomas psicóticos, tanto alucinaciones como ideas delirantes, apatía y una mayor proporción de alteraciones del estado de ánimo.⁷

Si bien inicialmente el diagnóstico de demencia asociada a la EP se realizaba mediante criterios del DSM-IV, la MDS propuso criterios diagnósticos específicos en 2007.⁷ Dichos criterios establecen como características esenciales un síndrome demencial de inicio insidioso y progresión lenta, que se da en el contexto de una enfermedad de Parkinson establecida, afecta a más de un dominio cognitivo (atención, funciones ejecutivas, funciones visuoespaciales, memoria, con relativa preservación del lenguaje) representando un declive del nivel premórbido y que es tal que afecta el funcionamiento independiente en la vida diaria. Los criterios también establecen una serie de características conductuales que apoyan el diagnóstico, entre ellas apatía, cambios de personalidad y alteraciones del estado de ánimo, alucinaciones e ideas delirantes, así como somnolencia diurna excesiva.⁷

Síntomas psiquiátricos en la EP

Diversos síntomas psiquiátricos pueden formar parte del cuadro clínico de la EP, si bien éstos son más comunes en las etapas avanzadas de la enfermedad y suelen acompañar a la DEP, también pueden estar presentes en ausencia de un cuadro demencial.²³ Cierta distinción puede realizarse entre los síntomas psiquiátricos que forman parte de

la historia natural de la enfermedad, como ansiedad, depresión y apatía, y aquellos que se relacionan o se exacerban debido al tratamiento farmacológico de la EP, incluyendo síntomas psicóticos y maníacos, trastornos del control de impulsos y síndrome de desregulación dopaminérgica.

Depresión

Las alteraciones del estado de ánimo son la condición psiquiátrica más frecuentemente asociada a la EP.^{23,24} La prevalencia de síntomas depresivos varía ampliamente entre estudios y ha sido reportada hasta en un 76% de los pacientes,²⁵ no obstante, si se incluyen únicamente los casos que cumplen criterios DSM la prevalencia de depresión disminuye.²⁴

La depresión en pacientes con EP puede ocurrir en cualquier etapa de evolución de la enfermedad,²⁵ aunque la frecuencia incrementa en etapas avanzadas y en pacientes con deterioro cognitivo.²⁶ El cuadro es a veces difícil de diagnosticar ya que los síntomas somáticos y vegetativos propios de la enfermedad se traslapan con los de la depresión,²⁵ y además también se sobreponen con síntomas de apatía y demencia por lo que en muchos casos pasa desapercibida y no es tratada, o bien, es sobrediagnosticada. Por tal motivo se han propuesto criterios diagnósticos provisionales para la depresión en la EP,²⁴ los cuales enfatizan un acercamiento inclusivo al evaluar los síntomas, la necesidad de especificar el momento de la evaluación en pacientes con fluctuaciones motoras (ON-OFF) y el uso de informantes en pacientes con deterioro cognitivo.

Existe evidencia que apoya la noción de que la depresión en la EP se asocia tanto a factores biológicos propios del padecimiento así como a factores exógenos,^{25,27} y aunque existe cierta correlación con la severidad de los síntomas motores o la incapacidad que producen, ésta no basta para explicar el fenómeno.²⁶ Schrag et al encontraron que la depresión en los pacientes con EP se encuentra más relacionada a la percepción de discapacidad que a la discapacidad real ocasionada por el padecimiento.²⁷ Desde el punto de vista biológico, la depresión en la EP se ha asociado a la denervación catecolaminérgica en el sistema límbico.²⁸ Como se

mencionó anteriormente, el sistema serotoninérgico también se ve afectado en el curso de la EP; Paulus y Jellinger encontraron mayor pérdida de neuronas en los núcleos de rafe en pacientes con EP deprimidos que en los no deprimidos.²⁹ En cualquier caso, desde la perspectiva clínica es necesario tratar los síntomas depresivos sin importar cuál sea su origen.²⁵ Además de diversos recursos farmacológicos, la terapia cognitivo conductual también ha demostrado eficacia al tratar cuadros depresivos y ansiosos en la EP.³⁰ Reconocer incluso la depresión leve es de particular importancia, ya que puede contribuir a un empeoramiento, no explicable de otra manera, de síntomas motores reversibles, síntomas somáticos, alteraciones del sueño y del estado cognitivo. Además, se ha señalado a la depresión como el predictor más importante de la calidad de vida en pacientes con EP.³

Ansiedad

La ansiedad en la EP ha sido menos estudiada que otros fenómenos psiquiátricos, no obstante se ha demostrado que puede tener un efecto detrimental relevante en la calidad de vida de los pacientes.³¹ Los trastornos de ansiedad en la EP pueden darse de manera aislada o como acompañantes de la depresión y se observan en alrededor del 40% de los pacientes con EP.³² Diversos trastornos ansiosos, entre ellos ansiedad generalizada, ataques de pánico y fobia social, pueden ocurrir en la EP.³² Un factor asociado al incremento en la ansiedad y los ataques de pánico es la presencia de fluctuaciones no motoras (complicación derivada del uso medicamentos dopaminérgicos), en especial al inicio de los periodos OFF.³² En estos casos se ha demostrado que un ajuste en los medicamentos dopaminérgicos suele tener un efecto positivo sobre los síntomas ansiosos.³³ En otros casos la ansiedad puede ocurrir como un fenómeno independiente del estado dopaminérgico, y por lo tanto requiere de otras estrategias de tratamiento;³⁴ la terapia cognitivo-conductual ha mostrado resultados prometedores en la disminución de síntomas ansiosos,³⁰ aunque son pocos los estudios que han examinado su eficacia.

Apatía

La apatía es un fenómeno común en la EP y

engloba una serie de características conductuales, emocionales y motivacionales que incluyen reducción en el interés y la participación en conductas propositivas, falta de iniciativa con problemas para iniciar o sostener actividades hasta su fin, falta de preocupación o indiferencia y aplanamiento afectivo.³⁵ La frecuencia reportada en pacientes con EP varía de un 16.5% a un 70%.^{23,34} Al igual que en otros síntomas no motores, el fenómeno de la apatía parece ser independiente de la progresión de los síntomas motores.³⁵ Por otro lado, si bien la apatía y la depresión comparten algunas características, ambos fenómenos pueden disociarse y se llegan a dar de manera independiente.³⁵ En el caso de la EP, la apatía tiene una fuerte correlación con el deterioro cognitivo, específicamente con la disfunción ejecutiva,^{23,35} de tal manera que es más frecuente en la DEP.³⁶ Debido a sus características, la apatía contribuye en gran medida a la discapacidad en la EP al disminuir la cantidad de actividades de la vida diaria realizadas, afectando la calidad de vida de los pacientes y sus cuidadores.³⁵ La etiología de la apatía en la EP ha sido poco estudiada; sin embargo, dado que es un fenómeno tan común en la EP y otras enfermedades asociadas a los ganglios basales, ocurriendo en mayor frecuencia que en otras enfermedades discapacitantes,³⁵ se ha sugerido que está asociada a la disfunción de los circuitos frontosubcorticales.³⁶

Pocos estudios abordan el manejo de la apatía en la EP. No obstante, se han sugerido que en primer lugar es necesario educar al paciente y la familia respecto a temas como la depresión, las alteraciones cognitivas y la apatía, así como el uso de estrategias conductuales para mejorar el funcionamiento ejecutivo e incrementar el nivel de actividad.³⁴ En cuanto al manejo farmacológico, existe evidencia de mejoría de la apatía con la medicación dopaminérgica; otras opciones como el uso de psicoestimulantes, modafanilo³⁴ también se han sugerido.

Síntomas psicóticos

Los síntomas psicóticos más comunes en la EP incluyen alucinaciones e ideas delirantes, llegando a afectar hasta a un 40% de los pacientes con EP.³⁷ Dichos síntomas psicóticos son más comunes en

pacientes con (40%) que en pacientes sin demencia (15%),³⁸ aunque existen distintos factores de riesgo asociados. En este contexto, el tratamiento con levodopa, agonistas dopaminérgicos y amantadina puede aumentar la probabilidad de psicosis,³⁸ aunque diversas investigaciones han mostrado otros factores de riesgo de mayor relevancia, principalmente el deterioro cognitivo y la presencia de demencia, una mayor severidad de la enfermedad, edad avanzada y la existencia de síntomas depresivos, lo que se ha interpretado como evidencia de que la psicosis forma parte del proceso de la enfermedad;^{23,37,39} la disminución en la agudeza visual también se ha reportado como un factor de riesgo para la presencia de alucinaciones, de tal manera que factores oftalmológicos pueden estar implicados.³⁹ El sustrato neurobiológico de la psicosis en la EP no es claro aún, no obstante, algunas teorías comprenden la hipersensibilidad de receptores dopaminérgicos en la vía mesocorticolímbica asociada al uso de medicamentos dopaminérgicos,⁴⁰ alteraciones en el sistema serotoninérgico⁴¹ y, tomando en cuenta la asociación entre deterioro cognitivo y psicosis, disfunción del sistema colinérgico.⁴²

Las alucinaciones visuales constituyen el síntoma psicótico más común en la EP,³⁹ mientras que las alucinaciones de otras modalidades sensoriales ocurren en una frecuencia significativamente menor. Éstas pueden ocurrir con o sin conservación del insight,³⁹ las primeras son llamadas alucinaciones benignas ya que no se asocian a angustia³⁸ en los pacientes. La sensación de presencia o alucinaciones de presencia, consideradas “alucinaciones menores”, son otro síntoma psicótico común en la EP y se refieren a la sensación vívida de que alguien se encuentra presente en la proximidad; dicho fenómeno se ha reportado en alrededor de la mitad de pacientes con EP y puede ocurrir en conjunto con otro tipo de alucinaciones.³⁷ Las ideas delirantes son menos frecuentes y son usualmente de naturaleza paranoide centradas en un solo tema, como por ejemplo, celotipia o infidelidad.³⁸

El manejo de la psicosis en la EP es variable y dependerá de la severidad del cuadro. Puede ir desde la educación al paciente y la familia en el caso de las alucinaciones benignas, intervención

en alteraciones del sueño y otros trastornos psiquiátricos comórbidos, evaluación del esquema de medicamentos antiparkinsonianos (reducción o eliminación de algunos), uso de antipsicóticos atípicos e inhibidores de la acetilcolinesterasa, hasta la hospitalización psiquiátrica del paciente.³⁸

Trastornos del control de impulsos

En los últimos años ha aumentado el reconocimiento de una serie de trastornos conductuales asociados al uso de medicamentos dopaminérgicos en la EP. Por un lado, los trastornos del control de impulsos (TCI) se han asociado al uso de agonistas dopaminérgicos,⁴³ mientras que otro fenómeno relacionado, el síndrome de desregulación dopaminérgica (SDD), se encuentra más asociado al uso de levodopa.⁴⁴

Los TCI, de acuerdo al DSM IV, tienen como característica principal la dificultad para resistir un impulso, una motivación o la tentación de llevar a cabo un acto perjudicial para la persona o para los demás.⁴⁵ Los TCI descritos en la EP engloban ludopatía, hipersexualidad, compras compulsivas e ingesta compulsiva de alimentos y ocurren en alrededor del 13%⁴³ de los pacientes, aunque es posible que este problema sea más frecuente ya que la naturaleza del mismo hace que muchos pacientes no lo reporten. Diversos factores de riesgo se han asociado al desarrollo de TCI en la EP, entre ellos el tratamiento con agonistas dopaminérgicos es el principal, otros incluyen dosis altas de levodopa, ser soltero, historial familiar de problemas de apuestas y tener menor edad,⁴³ aunque este último factor pudiera estar sesgado ya que el uso de agonistas dopaminérgicos es menos común en pacientes de mayor edad. De igual manera, factores de personalidad como la impulsividad y búsqueda de novedad se asocian a los TCI,⁴⁶ lo que sugiere que los TCI pueden ser el resultado de una interacción entre factores predisponentes y la medicación dopaminérgica. Una de las teorías actuales sobre la etiología de los TCI en la EP los conceptualiza como un síndrome hiperdopaminérgico, en el cual, debido a que en la EP el sistema dopaminérgico en el estriado ventral (límbico) se encuentra más preservado que en el estriado dorsal (motor), la terapia dopaminérgica dirigida a aliviar los síntomas motores puede resultar en una sobredosis en las

vías cortico-estriatales ventrales,⁴⁷ incluyendo el sistema de la recompensa.

Los TCI tienen un efecto devastador en la calidad de vida de los pacientes, afectando sus relaciones familiares y sociales, así como su estabilidad económica y laboral, por lo que es de suma importancia informar a los pacientes y sus familiares esta posible complicación del tratamiento antiparkinsoniano, identificar factores de riesgo,⁴⁷ así como poner en marcha diversas estrategias para manejarlos en el caso de que se llegaran a presentar, siendo la reducción o discontinuación en el uso de agonistas dopaminérgicos la primera opción.⁴⁸

El síndrome de desregulación dopaminérgica (SDD), inicialmente llamado desregulación homeostática hedonista, consta del uso mal adaptativo y excesivo de medicamentos dopaminérgicos⁴⁹ y se comporta básicamente como un trastorno por abuso de sustancias, en el que los pacientes ingieren cantidades de medicamento sustancialmente mayores a las necesarias para tratar sus síntomas motores a pesar de desarrollar severas discinecias inducidas por los fármacos, además de estar en riesgo de desarrollar alteraciones cíclicas del estado de ánimo con hipomanía o manía,⁴⁹ psicosis y conductas agresivas.⁵⁰ Se ha estimado su prevalencia en alrededor del 4% de los pacientes con EP.⁴⁹ El síndrome usualmente se da en pacientes

con un inicio temprano de la enfermedad, con búsqueda de novedad e impulsividad como rasgo de personalidad, con presencia de síntomas depresivos y antecedentes de alto consumo de alcohol.^{44,50} Al igual que en otros trastornos por abuso de sustancias, los pacientes con SDD llevan a cabo la conducta a pesar de las consecuencias negativas que ésta tiene para diversos aspectos de sus vidas, y se involucran en otras conductas desadaptativas para continuar con el uso excesivo de sus medicamentos, por ejemplo, acumular y esconder fármacos, acudir a diversos médicos para que les prescriban más medicamento, mentir y mantener en secreto sus conductas.^{49,50}

El tratamiento de la EP en pacientes que presentan SDD se vuelve complejo,⁵⁰ en parte debido a que muchos pacientes desarrollan síndrome de abstinencia al reducir las dosis de los medicamentos dopaminérgicos.⁴⁹ La optimización y reajuste de los medicamentos dopaminérgicos,^{49,50} el uso de neurolépticos y estabilizadores del estado de ánimo,^{49,50} la estimulación cerebral profunda,⁵⁰ intervenciones psicosociales y una estricta supervisión por parte de los cuidadores primarios^{49,50} han sido sugeridos como estrategias para el manejo del SDD y sus conductas asociadas, aunque una línea clara de tratamiento no ha sido establecida hasta el momento.

Conclusión

La diversidad de síntomas que caracterizan a la EP hace de su cuadro clínico uno complejo, de éstos, los trastornos cognitivos y psiquiátricos son comunes y conllevan un efecto detrimental importante en la calidad de vida de pacientes y cuidadores. Es por tal motivo de suma importancia incrementar el conocimiento de estos fenómenos, su etiología, factores de riesgo y las estrategias que pueden ponerse en marcha para manejarlos. El

objetivo último en el tratamiento de la EP deberá ser mejorar la calidad de vida de los pacientes, no mejorar los síntomas motores cardinales; para ello, se deberá forzosamente intervenir en los síntomas neurocognitivos y neuropsiquiátricos a través de la integración de equipos multidisciplinarios que comprendan neurólogos, psiquiatras y neuropsicólogos, quienes hagan uso de diversas estrategias farmacológicas y no farmacológicas.

Declaración de conflictos de interés

Los autores declaran que en este estudio no existen conflictos de interés relevantes.

Fuentes de financiamiento

No existieron fuentes de financiamiento para la realización de este estudio científico.

Referencias

1. Parkinson J. An essay on the shaking palsy. Vol 14. London: Whittingham y Rowland for Sherwood, Neeley and Jones, 1817.
2. Chaudhuri KR, Schapira AH V. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *Lancet Neurol* 2009; 8:464-474.
3. Schrag A. Quality of life and depression in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2006; 248:151-157.
4. Elgh E, Domellöf M, Linder J, Edström M, Stenlund H, Forsgren L. Cognitive function in early Parkinson's disease: a population-based study. *Eur J Neurol* 2009; 16:1278-1284.
5. McKinlay A, Grace RC, Dalrymple-Alford JC, Roger D. Characteristics of executive function impairment in Parkinson's disease patients without dementia. *J Int Neuropsychol Soc* 2010;16:268-277.
6. Weintraub D, Moberg PJ, Culbertson WC, Duda JE, Stern MB. Evidence for impaired encoding and retrieval memory profiles in Parkinson disease. *Cogn Behav Neurol* 2004; 17:195-200.
7. Emre M, Aarsland D, Brown R, et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007; 22:1689-1707.
8. Litvan I, Goldman JG, Tröster AI, et al. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Mov Disord* 2012; 27:349-356.
9. Mattila PM, Rinne JO, Helenius H, Dickson DW, Røyttä M. Alpha-synuclein-immunoreactive cortical Lewy bodies are associated with cognitive impairment in Parkinson's disease. *Acta Neuropathol* 2000; 100:285-290.
10. Halliday GM, Leverenz JB, Schneider JS, Adler CH. The neurobiological basis of cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2014; 29:634-650.
11. Rinne JO, Rummukainen J, Paljärvi L, Säkö E, Mölsä P, Rinne UK. Neuronal loss in the substantia nigra in patients with Alzheimer's disease and Parkinson's disease in relation to extrapyramidal symptoms and dementia. *Prog Clin Biol Res* 1989; 317:325-332.
12. McRitchie DA, Cartwright HR, Halliday GM. Specific A10 dopaminergic nuclei in the midbrain degenerate in Parkinson's disease. *Exp Neurol* 1997; 144:202-213.
13. Del Tredici K, Braak H. Dysfunction of the locus coeruleus-norepinephrine system and related circuitry in Parkinson's disease-related dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84:774-783.
14. Gaspar P, Gray F. Dementia in idiopathic Parkinson's disease. A neuropathological study of 32 cases. *Acta Neuropathol* 1984; 64:43-52.
15. Dubois B, Pillon B. Cognitive deficits in Parkinson's disease. *J Neurol* 1997; 244:2-8.
16. Zgaljardic DJ, Borod JC, Foldi NS, et al. An examination of executive dysfunction associated with frontostriatal circuitry in Parkinson's disease. *J Clin Exp Neuropsychol* 2006; 28:1127-1144.
17. Bohnen NI, Kaufer DI, Hendrickson R, et al. Cognitive correlates of cortical cholinergic denervation in Parkinson's disease and parkinsonian dementia. *J Neurol* 2006; 253:242-247.
18. Pedersen KF, Larsen JP, Tysnes O-B, Alves G. Prognosis of mild cognitive impairment in early Parkinson disease: the Norwegian ParkWest study. *JAMA Neurol* 2013; 70:580-586.
19. Aarsland D, Bronnick K, Williams-Gray C, et al. Mild cognitive impairment in Parkinson disease: a multicenter pooled analysis. *Neurology* 2010; 75:1062-1069.
20. Hely MA, Reid WGJ, Adena MA, Halliday GM, Morris JGL. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord* 2008; 23:837-844.
21. Ballard CG, Aarsland D, McKeith I, et al. Fluctuations in attention: PD dementia vs DLB with parkinsonism. *Neurology* 2002; 59:1714-1720.
22. Higginson CI, Wheelock VL, Carroll KE, Sigvardt KA. Recognition memory in Parkinson's disease with and without dementia: evidence inconsistent with the retrieval deficit hypothesis. *J Clin Exp Neuropsychol* 2005; 27:516-528.
23. Aarsland D, Larsen JP, Lim NG, et al. Range of neuropsychiatric disturbances in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67:492-496.
24. Marsh L, McDonald WM, Cummings J, Ravina B. Provisional diagnostic criteria for depression in Parkinson's disease: report of an NINDS/NIMH Work Group. *Mov Disord* 2006; 21:148-158.
25. Veazey C, Aki SOE, Cook KF, Lai EC, Kunik ME. Prevalence and treatment of depression in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2005; 17:310-323.
26. Starkstein SE, Mayberg HS, Leiguarda R, Preziosi TJ, Robinson RG. A prospective longitudinal study

- of depression, cognitive decline, and physical impairments in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55:377-382.
27. Schrag A, Jahanshahi M, Quinn NP. What contributes to depression in Parkinson's disease? *Psychol Med* 2001; 31:65-73.
28. Remy P, Doder M, Lees A, Turjanski N, Brooks D. Depression in Parkinson's disease: loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system. *Brain* 2005;128:1314-1322.
29. Paulus W, Jellinger K. The neuropathologic basis of different clinical subgroups of Parkinson's disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 1991; 50:743-755.
30. Troeung L, Egan SJ, Gasson N. A waitlist-controlled trial of group cognitive behavioural therapy for depression and anxiety in Parkinson's disease. *BMC Psychiatry* 2014; 14:19.
31. Quelhas R, Costa M. Anxiety, depression, and quality of life in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2009; 21:413-419.
32. Pontone GM, Williams JR, Anderson KE, et al. Prevalence of anxiety disorders and anxiety subtypes in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009; 24:1333-1338.
33. Siemers ER, Shekhar A, Quaid K, Dickson H. Anxiety and motor performance in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1993; 8:501-506.
34. Aarsland D, Marsh L, Schrag A. Neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009; 24:2175-2186.
35. Pluck GC, Brown RG. Apathy in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73:636-642.
36. Dujardin K, Sockeel P, Devos D, et al. Characteristics of apathy in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007; 22:778-784.
37. Fénelon G, Mahieux F, Huon R, Ziegler M. Hallucinations in Parkinson's disease: Prevalence, phenomenology and risk factors. *Brain* 2000;123:733-745.
38. Marsh L. Psychosis in Parkinson's Disease. *Prim Psychiatry* 2005;12:56-62.
39. Holroyd S, Currie L, Wooten GF. Prospective study of hallucinations and delusions in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70:734-738.
40. Wolters EC. Dopaminomimetic psychosis in Parkinson's disease patients: diagnosis and treatment. *Neurology* 1999; 52:S10-S13.
41. Huot P, Johnston TH, Darr T, et al. Increased 5-HT_{2A} receptors in the temporal cortex of parkinsonian patients with visual hallucinations. *Mov Disord* 2010; 25:1399-1408.
42. Manganelli F, Vitale C, Santangelo G, et al. Functional involvement of central cholinergic circuits and visual hallucinations in Parkinson's disease. *Brain* 2009; 132:2350-2355.
43. Weintraub D, Koester J, Potenza MN, et al. Impulse control disorders in Parkinson disease: a cross-sectional study of 3090 patients. *Arch Neurol* 2010; 67:589-595.
44. Evans AH, Lawrence AD, Potts J, Appel S, Lees AJ. Factors influencing susceptibility to compulsive dopaminergic drug use in Parkinson disease. *Neurology* 2005; 65:1570-1574.
45. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM- IV. 4th Ed. Arlington: American Psychiatric Press Inc, 1994.
46. Voon V, Sohr M, Lang AE, et al. Impulse control disorders in Parkinson disease: a multicenter case-control study. *Ann Neurol* 2011; 69:986-996.
47. Voon V, Mehta AR, Hallett M. Impulse control disorders in Parkinson's disease: recent advances. *Curr Opin Neurol* 2011; 24:324-330.
48. Mamikonyan E, Siderowf AD, Duda JE, et al. Long-term follow-up of impulse control disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008; 23:75-80.
49. Giovannoni G, O'Sullivan JD, Turner K, Manson AJ, Lees AJ. Hedonistic homeostatic dysregulation in patients with Parkinson's disease on dopamine replacement therapies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68:423-428.
50. Cilia R, Siri C, Canesi M, et al. Dopamine dysregulation syndrome in Parkinson's disease: from clinical and neuropsychological characterisation to management and long-term outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 85:311-318.