

Consenso de la Asociación Colombiana de Neurología sobre enfermedad de Parkinson

Psicosis en enfermedad de Parkinson

Psychosis in Parkinson’s disease

Xiomara García Orjuela (1)

RESUMEN

La psicosis en enfermedad de Parkinson es una entidad recientemente descrita cuya importancia radica en su alta morbilidad y mal pronóstico asociados. Su diagnóstico y manejo representan un reto clínico cotidiano. Sin embargo, el conocimiento de su definición y criterios diagnósticos, el uso de determinadas escalas de severidad y seguimiento y el ejercicio terapéutico riguroso permitirán al clínico abordar en forma sistemática y exitosa este tipo de paciente.

PALABRAS CLAVE: psicosis; alucinaciones; antipsicóticos (DeCS).

SUMMARY

Psychosis in Parkinson’s disease is a recently described entity, whose importance lies in the high morbidity associated. Its diagnosis and management represent a daily clinical challenge. However, knowledge of its definition and diagnostic criteria, use of certain scales of severity and follow-up, besides rigorous therapeutic exercise will allow the clinician to systematically and successfully address this type of patient.

KEYWORDS: Psychosis; Alucinations, Antipsychotic agents (MeSH).

PSICOSIS EN ENFERMEDAD DE PARKINSON (PEP): DEFINICIÓN

Históricamente, el término psicosis se ha utilizado como denominador común de desórdenes caracterizados por alucinaciones e ideas delirantes.

Inicialmente se pensaba que la PEP ocurría únicamente como efecto secundario de la medicación antiparkinsoniana. Este punto de vista ha cambiado a partir de la evidencia creciente de la ocurrencia de PEP en pacientes que nunca han recibido medicación dopaminérgica (1).

La presentación característica de PEP incluye alucinaciones, ideas delirantes e ilusiones que ocurren usualmente con introspección conservada (2). Las alucinaciones se definen como un fenómeno sensorial no inducido por estímulos físicos y puede ocurrir en cualquier modalidad sensorial: PDal, auditiva, táctil, olfativa o gustativa. En el contexto de PEP predominan los de tipo visual (3). Las ilusiones son percepciones alteradas de estímulos físicos reales, mientras

que las ideas delirantes son falsas creencias a pesar de que hay evidencia que prueba lo contrario.

Las alucinaciones en PEP, usualmente visuales y estereotipadas (aunque también puedan ocurrir en otras modalidades), han sido clasificadas recientemente en las categorías menores y no menores (4,5).

Las alucinaciones menores son pasajeras y típicamente caracterizadas por sombras fugaces en la periferia visual. Alucinaciones de presencia o “sentido de presencia”, es la percepción de que otra persona está en la misma habitación o detrás del paciente (6). Las alucinaciones visuales no menores tienden a ser bien formadas, complejas, recurrentes y ocurren con mayor frecuencia con bajos niveles de estimulación visual (p. ej., en poca luz, por las tardes) y cuando el paciente está solo. Las ideas delirantes típicamente se manifiestan con contenido de infidelidad matrimonial y abandono, lo que usualmente coexiste con alucinaciones.

(1) Neuróloga, Universidad Nacional de Colombia - Movimientos Anormales Cleveland Clinic, Instituto Latinoamericano de Neurología y Sistema Nervioso (ILANS), Hospital de la Samaritana. Miembro de la Asociación Colombiana de Neurología y de la International Parkinson and Movement Disorders Society. Bogotá.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia reportada de psicosis en EP varía considerablemente en diferentes estudios; se describe desde el 20 al 50% (1). Explicaciones para esta discordancia incluyen diferencias en la metodología empleada, definición de la muestra del estudio, y variabilidad en los periodos de evaluación. Adicionalmente, la falta de consenso respecto a la definición de psicosis en EP ha representado otro reto.

En 1998 Inzelberg y colaboradores reportaron alucinaciones visuales y auditivas en el 37% de pacientes atendidos en una clínica de desórdenes del movimiento en Tel Aviv (7). Dos años más tarde, Fenelon y colaboradores detectaron alucinaciones, ilusiones e ideas delirantes en el 40% de una cohorte de 216 pacientes en París. Un estudio retrospectivo de autopsia en el Queen Square Brain Bank para enfermedades neurológicas (Londres, 2005) reportó que en el 50% de los pacientes con EP presentaban alucinaciones visuales (8).

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

En el 2007 fueron propuestos los criterios de diagnóstico de PEP, por un grupo de trabajo conformado por el

National Institute of Neurologic Disorders y Stroke y el National Institute of Mental Health (NINDS/NIMH) (9). Los criterios revisados requieren la presencia de al menos una alucinación, ilusión, sentido de presencia e ideas delirantes ocurridos después del inicio de la EP, sucediendo continuamente por un mes o recurrentemente, con síntomas que no se explican por otras causas de parkinsonismo (p. ej., demencia con cuerpos de Lewy) o desórdenes psiquiátricos. Los criterios también indican especificar si los síntomas de psicosis ocurren en la presencia de introspección retenida, tratamiento para EP, demencia. Es importante destacar que la toma continua de medicación antiparkinsoniana, la presencia de disfunción cognitiva y la retención de la introspección no son requerimientos estrictos para la PEP (tabla 1).

FACTORES DE RIESGO

Tratamiento dopaminérgico

Un estudio prospectivo de 50 pacientes con EP que no habían recibido tratamiento dopaminérgico previo reportó que el 33% de la población había padecido alucinaciones visuales menores en la fase premotora de la enfermedad

Tabla 1. Criterios para el diagnóstico de PEP

Síntomas característicos (criterio A)

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

- Ilusiones
- Falso sentido de presencia
- Alucinaciones
- Ideas delirantes

Diagnóstico primario

- Criterios para EP del banco de cerebros del Reino Unido

Cronología de la aparición de síntomas de psicosis

- Los síntomas del criterio A se dan después de la aparición de EP
- El/los síntoma(s) del criterio A son recurrentes o continuos por un mes

Exclusión de otras causas

- Los síntomas de criterio A no se explican por otra causa de parkinsonismo como demencia con cuerpos de Lewy.
- Los síntomas del criterio A no se explican por desórdenes psiquiátricos como esquizofrenia, desorden esquizoafectivo, desorden delirante o desorden del ánimo con presentación psicótica, o una condición médica general que genere ideas delirantes.

Presentaciones asociadas: (especificar si se asocian)

- Con/sin introspección
- Con/sin demencia
- Con/ sin tratamiento para EP (especificar médico, quirúrgico, otro)

Fuente: adaptada de los criterios propuestos por el grupo de trabajo de National Institute of Neurologic Disorders y Stroke and National Institute of Mental Health (NINDS/NIMH).

(10). Por el otro lado, estudios abiertos han mostrado que pacientes tratados con levodopa son más propensos a sufrir alucinaciones (11). En el 2008 y en el 2009 dos metaanálisis demostraron que las alucinaciones son más frecuentes en pacientes tratados con agonistas de la dopamina en comparación a placebo y a levodopa (12,13)

FACTORES ASOCIADOS A LA ENFERMEDAD

La edad y la duración de EP tienen una fuerte correlación con la PEP, pero según un análisis de regresión múltiple la duración parece ser más significativa comparada con la edad de inicio de la enfermedad (14). Mayores puntuaciones en parte 2 de la UPDRS (actividades de la vida diaria) o en la clasificación de Hoehn y Yahr son también factores de riesgo independientes para PEP (5,15). El deterioro cognitivo y la demencia constituyen el factor de riesgo más consistente e importante entre los estudios (6,16). La presencia de una puntuación baja en el MMSE en una etapa temprana de EP aumenta el riesgo de alucinaciones asociadas con el tratamiento dopaminérgico (17). En cuanto a la depresión, los resultados son contradictorios. La mayoría de los estudios han encontrado asociación como un factor independiente, incluso en ausencia de deterioro cognitivo (5,7,18), sin embargo, en un estudio de cohorte de 130 pacientes realizado en el 2006, Weintraub y colaboradores no encontraron una mayor frecuencia de depresión en pacientes con PEP en comparación con pacientes con solamente EP (19).

FACTORES GENÉTICOS

La colecistocinina (CCK) es un neuropéptido que modula la liberación de dopamina en el circuito mesolímbico. Se han analizado diferentes polimorfismos de sus receptores y se han relacionado con características fenotípicas en la EP, incluidas las alucinaciones. Un estudio chino informó que el polimorfismo CCK 45CT en presencia del genotipo CCK AR TC / CC podría estar relacionado con un mayor riesgo de desarrollar alucinaciones visuales en pacientes con EP (20).

FISIOPATOLOGÍA

La perspectiva actual de la comunidad científica es que la psicosis en EP ocurre como una interacción compleja entre varios factores, algunos de los cuales son inherentes o intrínsecos al proceso de la enfermedad y otros son extrínsecos o iatrogénicos:

1. Deficiencia en el procesamiento visual sumada a patología ocular. Se ha visto implicada en el desarrollo de alucinaciones en pacientes de EP. Ejemplos de ello son la reducción de la agudeza visual, dificultades en reconoci-

miento de color y contraste y patología ocular (cataratas, glaucoma y enfermedad retina) (21).

2. Trastornos del sueño, tales como el insomnio y la somnolencia diurna son comunes en EP. Se ha postulado que estos trastornos producen alteración en la arquitectura del sueño con subsecuentes alucinaciones e ideas delirantes durante el día (22).
3. Anormalidades neuroquímicas. Aparte de los ya bien conocidos efectos de la dopamina en la aparición de psicosis, otros neurotransmisores se han relacionado con el surgimiento de síntomas psicóticos, especialmente la serotonina y la acetilcolina. El uso de medicamentos anticolinérgicos para tratar síntomas motores de la EP puede llegar a precipitar síntomas psicóticos.
4. Anormalidades estructurales. El depósito de cuerpos de Lewy se ha identificado como un factor de riesgo para PEP (23).

INSTRUMENTOS DE EVALUACIÓN

A pesar de la existencia de escalas y puntajes asignados para evaluar la psicosis en condiciones psiquiátricas como la esquizofrenia, la singularidad de PEP ha motivado el desarrollo de instrumentos específicos para su evaluación, como se presenta a continuación.

Escala de clasificación para psicosis en Parkinson (24)

Esta escala clasifica el contenido, la calidad y la severidad con respecto a las alucinaciones visuales, ilusiones/mala identificación, ideas paranoides, trastornos del sueño, confusión y preocupación sexual. Puesto que la simplicidad es una de las características positivas de esta escala, la heterogeneidad de la psicosis no se abarca completamente con sus detalles (25).

Cuestionario de psicosis en Parkinson (26)

Este cuestionario es una herramienta de detección para el diagnóstico temprano de la psicosis en la EP. Dos de las cuatro categorías de este instrumento están dedicadas a ideas delirantes y alucinaciones/ilusiones. Sin embargo, no incluye todos los tipos de síntomas alucinatorios y tampoco evalúa la percepción.

La tabla 2 muestra el grado de recomendación de otras escalas empleadas en PEP no diseñadas para tal fin.

MANEJO

Los principios de manejo de la psicosis en EP incluyen el manejo general y el tratamiento específico de síntomas psicóticos. Cabe mencionar que el desarrollo de la psicosis

Tabla 2. Escalas comunes usadas en la evaluación de PEP y su grado de recomendación por los MDS (27)

Escala de psicosis	Recomendación para su uso
Escala de clasificación de psicosis en Parkinson	Sugerida
Cuestionario para psicosis en Parkinson	Sugerida
Inventario de alucinación de Rush	Disponible
Cuestionario de alucinación de Baylor	Disponible
Inventario neuropsiquiátrico	Recomendada
Escala de clasificación del comportamiento de la patología en enfermedad de Alzheimer	Sugerido
Escala de calificación psiquiátrica breve	Recomendada
Escala de síndrome positivo y negativo	Recomendada
Escala de síndromes positivos y negativos	Recomendada
Escala para enfermeras de observación para la evaluación hospitalaria	Disponible
Escala de impresión global clínica	Sugerido
UPDRS parte I	Disponible

Recomendado: escalas evaluadas en pacientes en EP y que han demostrado ser válidas, confiables y sensibles. Sugerida: evaluada en EP pero solo cumple uno de los criterios previos, Disponible: ha sido aplicada en EP, pero no cumple ninguno de los criterios.

en estadios tempranos de diagnóstico de EP o dentro del poco tiempo de iniciar tratamiento con levodopa, puede deberse a la existencia de otro desorden psiquiátrico o un síndrome parkinsoniano alterno como demencia de cuerpos de Lewy. El manejo general involucra el tratamiento para condiciones médicas subyacentes potenciales que pueden generar síntomas de psicosis como infecciones, especialmente urinarias y pulmonares, que deben ser descartadas, especialmente en adultos mayores. Desbalances endocrinos y metabólicos, estados de hipoperfusión cerebral y estresores psicosociales pueden crear también síntomas psicóticos (28). Asimismo, se debe revisar la medicación de los pacientes ya que la polifarmacia ha probado ser un factor de riesgo independiente que favorece la presentación de PEP (29). Medicamentos como sedantes, ansiolíticos, anticolinérgicos y antidepresivos deben ser reducidos y eliminados dentro de lo posible. Adicionalmente, la psicosis de rebote también ha sido descrita en PEP, por ende, es importante indagar sobre las fallas en la toma de medicación reciente, más específicamente antipsicóticos (6).

Si la reducción de los medicamentos antiparkinsonianos a la dosis más baja posible, sin empeorar los síntomas motores, no mejora la psicosis, debe considerarse la adición de un agente antipsicótico (2).

En la tabla 3 se presenta un resumen de los medicamentos utilizados para tratar la PEP.

OTRAS MODALIDADES DE TRATAMIENTO

Los informes de casos han sugerido que ciertos anti-depresivos como la clomipramina y el citalopram pueden mejorar los síntomas psicóticos, especialmente en pacientes con depresión concurrente (30).

La terapia electroconvulsiva (TEC), utilizada en casos de depresión y esquizofrenia refractarios a los medicamentos, también puede ser útil para reducir los síntomas de la psicosis de EP, especialmente si hay depresión coexistente y cuando los enfoques farmacológicos orales no han tenido éxito (31). La desventaja es la necesidad de hospitalización y la posibilidad de pérdida de memoria.

PRONÓSTICO

Una vez aparecen las alucinaciones, tienden a convertirse en una condición crónica y progresiva. Si bien se ha demostrado que el tratamiento con antipsicóticos proporciona cierto grado de alivio de los síntomas, los datos sobre los efectos del tratamiento a largo plazo han sido variables. Algunos estudios no documentan diferencias de resultados a largo plazo entre los pacientes que recibieron tratamiento y los que no lo hicieron, y muchos pacientes tratados todavía experimentan síntomas psicóticos. Otros informes sugieren que muchos pacientes que reciben tratamiento antipsicótico experimentan una mejoría continua,

Tabla 3. Resumen de los medicamentos utilizados para tratar la PEP (2,22)

Agente	Clase	Dosis reportada (mg/día -1)	Soporte empírico	Efectos secundario extrapiramidal	Otras consideraciones
Clozapina	Antipsicótico atípico	24,7-36	+++	Mínimo	Requiere monitoreo de agranulocitosis
Quetiapina	Antipsicótico atípico	54-200	++	Leve	
Risperidona	Antipsicótico atípico	0,7-1,9	-	Significativo	Elevación de la prolactina
Olanzapina	Antipsicótico atípico	4,1-6,5	-	Moderado	
Aripiprazol	Antipsicótico atípico	1-12	-	Variable	
Ziprasidona	Antipsicótico atípico	N/A	-	Moderado	Efectos en el ciclo eléctrico cardiaco
Pimavanserina	Antagonista de la serotonina	40	++	Ninguno	
Donepezil	Inhibidor de la colinesterasa	5-10	+	Mínimo	
Galantamina	Inhibidor de la colinesterasa	4-8	+	Indeterminado	
Rivastigmina	Inhibidor de la colinesterasa	1,5-8,9	++	Mínimo	
Ondansetron	Antiemético	12-24	-	Mínimo	Costo

+++ Evidencia clara, se recomienda su uso.

++ Han demostrado utilidad en estudios pequeños, se puede recomendar su uso.

+ Puede ser útil, evidencia escasa.

- No se recomienda su uso.

especialmente aquellos que respondieron a la medicación desde el principio.

Después de que los pacientes inician la terapia antipsicótica, puede ser necesario un tratamiento continuo para mantener el control de los síntomas y evitar la exacerbación de la psicosis. Los episodios psicóticos pueden ser pronósticos de complicaciones adicionales como el deterioro cognitivo y la pérdida de peso, así como de variables de impacto negativo como el estrés del cuidador, la institucionalización y la mortalidad. Los datos parecen apoyar que los pacientes con EP que presentan alucinaciones visuales tienen más probabilidades de desarrollar trastornos cognitivos más adelante.

La psicosis y el deterioro cognitivo, que a menudo coinciden, se han relacionado el uno con el desarrollo del otro. Cuando la psicosis y la demencia coexisten en EP, es quizás el mayor factor limitante para el tratamiento óptimo de los síntomas motores. Estos síntomas, con gran impacto en la carga de los cuidadores y en la calidad de vida de los

pacientes, pueden explicar en parte el mayor riesgo de estos últimos de ser ingresados en hogares de ancianos y que aumente su mortalidad.

PERLAS

- La PEP, más frecuente de lo que se estima, no siempre ocurre en el contexto de la terapia dopaminérgica.
- El desarrollo de la psicosis, especialmente las alucinaciones, aumenta el riesgo de demencia y mortalidad.
- Su abordaje implica la búsqueda de patologías concomitantes tales como infecciones y desequilibrios electrolíticos, revisión exhaustiva de medicamentos, reducción de los medicamentos antiparkinsonianos y a menudo la adición de terapia antipsicótica específica.
- Aunque la clozapina sigue siendo el estándar de oro en el tratamiento de esta afección, la necesidad de realizar cuadros hemáticos de manera regular ha hecho que

los médicos eviten su uso. Por lo tanto, la búsqueda de agentes prometedores para tratar PEP continúa.

- La pimavanserina es el primer agente con un mecanismo de acción no dopaminérgico que ha sido aprobado para su uso por la FDA, pero no está disponible en Colombia.

Conflicto de interés

El autor no declara conflicto de interés para la escritura del presente artículo.

REFERENCIAS

- Fénelon G, Alves G. Epidemiology of psychosis in Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 2010;289:12-7.
- Zahodne LB, Fernandez HH. Pathophysiology and treatment of psychosis in Parkinson's disease. *Drugs Aging.* 2008;25:665-82.
- Fénelon G, Mahieux F, Huon R, Ziegler M. Hallucinations in Parkinson's disease: prevalence, phenomenology and risk factors. *Brain.* 2000;123(Pt 4):733-45.
- 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.
- Holroyd S, Currie L, Wooten GF. Prospective study of hallucinations and delusions in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001;70:734-8.
- Fénelon G, Soulas T, Zenasni F, Cleret de Langavant L. The changing face of Parkinson's disease-associated psychosis: a cross-sectional study based on the new NINDS-NIMH criteria. *Mov Disord.* 2010;25:763-6.
- Inzelberg R, Kipervasser S, Korczyn AD. Auditory hallucinations in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1998;64:533-5.
- Williams DR, Lees AJ. Visual hallucinations in the diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: A retrospective autopsy study. *Lancet Neurol.* 2005;4:605-10.
- Ravina B, Marder K, Fernandez HH, Friedman JH, McDonald W, Murphy D, et al. Diagnostic criteria for psychosis in Parkinson's disease: Report of an NINDS, NIMH Work Group. *Mov Disord.* 2007;22:1061-8.
- Pascual-Sedano B. Minor hallucinations occur in drug-naive Parkinson's disease patients, even from the premotor phase. *2015 Mov Disord.* 2016;31(1):45-52.
- Beaulieu-Boire I, Lang AE. Behavioral effects of levodopa. *Mov Disord.* 2015;30:90-102.
- Stowe RL, Ives NJ, Clarke C, van Hilten J, Ferreira J, Hawker RJ, et al. Dopamine agonist therapy in early Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;CD006564.
- Baker WL, Silver D, White CM, Kluger J, Aberle J, Patel A, et al. Dopamine agonists in the treatment of early Parkinson's disease: a meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord.* 2009;15:287-94.
- Papapetropoulos S, Argyriou A, Ellul J. Factors associated with drug-induced visual hallucinations in Parkinson's disease. *J Neurol.* 2005;252:1223-8.
- Barnes J, David AS. Visual hallucinations in Parkinson's disease: a review and phenomenological survey. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001;70:727-33.
- Merims D, Shabtai H, Korczyn AD, Peretz C, Weizman N, Giladi N. Antiparkinsonian medication is not a risk factor for the development of hallucinations in Parkinson's disease. *J Neural Transm.* 2004;111:1447-53.
- Biglan KM, Holloway RG, McDermott MP, Richard IH. Risk factors for somnolence, edema, and hallucinations in early Parkinson disease. *Neurology.* 2007;69:187-95.
- Sanchez-Ramos JR, Ortoll R, Paulson GW. Visual hallucinations associated with Parkinson disease. *Arch Neurol.* 1996;53:1265-8.
- Weintraub D, Chen P, Ignacio R V, Mamikonyan E, Kales HC. Patterns and trends in antipsychotic prescribing for Parkinson disease psychosis. *Arch Neurol.* 2011;68:899-904.
- Wang J, Si Y-M, Liu Z-L, Yu L. Cholecystokinin, cholecystokinin-A receptor and cholecystokinin-B receptor gene polymorphisms in Parkinson's disease. *Pharmacogenetics.* 2003;13:365-9.
- Diederich NJ, Goetz CG, Raman R, Pappert EJ, Leurgans S, Piery V. Poor visual discrimination and visual hallucinations in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol.* 1998;21:289-95.
- Zahodne LB, Fernandez HH. Pathophysiology and treatment of psychosis in Parkinson's disease: a review. *Drugs Aging.* 2008;25:665-82.
- Dodel R, Csoti I, Ebersbach G, Fuchs G, Hahne M, Kuhn W, et al. Lewy body dementia and Parkinson's disease with dementia. *J Neurol.* 2008;255:39-47.
- Friedberg G, Zoldan J, Weizman A, Melamed E. Parkinson psychosis rating scale: a practical instrument for grading psychosis in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol.* 1998;21:280-4.
- 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;60:1756-61.
- Brandstaedter D, Spieker S, Ulm G, Siebert U, Eichhorn TE, Krieg JC, et al. Development and evaluation of the Parkinson Psychosis Questionnaire. A screening-instrument for the early diagnosis of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *J Neurol.* 2005;252:1060-6.
- Fernandez HH, Aarsland D, Fénelon G, Friedman JH, Marsh L, Alexander I, Tröster AI, Poewe W, et al. Task force report, scales to assess psychosis in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Mov Dis.* 2008;23:484-500.
- Henderson MJ, Mellers JDC. Psychosis in Parkinson's disease: between a rock and a hard place'. *Int Rev Psychiatry.* 2000;12:319-34.
- Fernandez HH, Trieschmann ME, Okun MS. Rebound psychosis: effect of discontinuation of antipsychotics in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2005;20:104-5.
- Meco G, Bernardi S. Antidepressant use in treatment of psychosis with comorbid depression in Parkinson's disease. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2007;31:311-3.
- Ozer F, Meral H, Aydin B, Hanoglu L, Aydemir T, Oral T. Electroconvulsive therapy in drug-induced psychiatric states and neuroleptic malignant syndrome. *J ECT.* 2005;21:125-7.