

Prevalencia de trastornos neuropsiquiátricos en pacientes con enfermedad de Parkinson (EP) no tratados

Sara Isais-Millán^{1*}, Dan Piña-Fuentes², Christian Guzmán-Astorga¹, Amin Cervantes-Arriaga² y Mayela Rodríguez-Violante^{2,3}

¹Departamento de Neurología; ²Laboratorio Clínico de Enfermedades Neurodegenerativas; ³Clínica de Movimientos Anormales. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Ciudad de México, México

Resumen

Introducción: La EP se acompaña por un amplio espectro de manifestaciones neuropsiquiátricas. Su fisiopatología ha sido asociada a alteraciones propias de la enfermedad, así como también al tratamiento dopaminérgico. **Material y métodos:** Se realizó un estudio transversal en pacientes con EP temprana no expuestos a ningún tratamiento de reemplazo dopaminérgico. Todos los participantes fueron evaluados a través de un conjunto de escalas específicas para síntomas neuropsiquiátricos incluyendo: cognición, depresión, ansiedad, apatía, psicosis y trastorno de control de impulsos. **Resultados:** Se incluyeron un total de 63 pacientes con Parkinson, de los cuales 26 (41.3%) sujetos presentaban algún grado de deterioro cognitivo, 7 (11.1%) presentaban depresión y 11 (15.8%) sujetos presentaban ansiedad. En relación a los demás síntomas, un total de 12 (19%) sujetos presentaba apatía, 7 (11.1%) psicosis y 8 (12.6%) pacientes presentaban síntomas de trastorno del control de impulsos. **Conclusión:** Los trastornos neuropsiquiátricos son frecuentes en pacientes con EP temprana sin tratamiento dopaminérgico. Dado el impacto en la calidad de vida es indispensable su identificación y tratamiento oportuno.

PALABRAS CLAVE: Enfermedad de Parkinson. Deterioro cognitivo. Depresión. Ansiedad. Apatía. Psicosis. Control de impulsos.

Abstract

Introduction: Parkinson's disease is characterized by a broad spectrum of neuropsychiatric manifestations. Its pathophysiology has been associated with the disease itself as well as with the dopaminergic treatment. **Material and Methods:** A cross-sectional study was conducted in drug-naive patients with early Parkinson's disease. All participants were evaluated through a set of scales for specific neuropsychiatric symptoms including: cognition, depression, anxiety, apathy, psychosis, and impulse control disorder. **Results:** A total of 63 patients with Parkinson were included, of whom 26 (41.3%) subjects had some degree of cognitive impairment; seven (11.1%) had depression and 11 (15.8%) subjects had anxiety. Regarding the other symptoms, a total of 12 (19%) patients showed apathy, seven (11.1%) had psychosis, and eight (12.6%) patients had

Correspondencia:

*Sara Isais-Millán
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía
Insurgentes Sur, 3877
Col. La Fama, Del. Tlalpan
C.P. 14269, Ciudad de México, México
E-mail: drsaro86@gmail.com

Esta investigación no requirió financiamiento.
No existe conflicto de intereses por parte de ninguno de los autores.

Fecha de recepción en versión modificada: 28-07-2015
Fecha de aceptación: 01-08-2015

symptoms related to impulse control disorders. Conclusion: Neuropsychiatric disorders are common in drug-naive patients with early Parkinson's disease. Given the impact of these symptoms on quality of life, identification and proper treatment is essential. (Gac Med Mex. 2016;152:357-63)

Corresponding author: Sara Isais-Millán, drsaro86@gmail.com

KEY WORDS: Parkinson's disease. Cognitive decline. Depression. Anxiety. Apathy. Psychosis. Impulse control.

Introducción

La enfermedad de Parkinson es la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente, después de la enfermedad de Alzheimer. Se estima que la EP afecta al 1 a 2% de la población mayor de 60 años de edad¹. Aunque la EP es reconocida generalmente como una enfermedad con afección motora, ya Charcot desde sus descripciones originales hacía referencia a las manifestaciones neuropsiquiátricas de la EP. Más aún, la personalidad premórbida de los sujetos con EP ha sido descrita previamente como emocional, actitudinal, inflexible, con introversión y tendencia depresiva².

Los trastornos neuropsiquiátricos generan una importante repercusión en los pacientes, así como en sus cuidadores. Por lo anterior es deseable que estos síntomas sean reconocidos a la brevedad dado su potencial impacto en la progresión de la enfermedad e incluso en la supervivencia de los pacientes³.

Las alteraciones neuropsiquiátricas que con mayor frecuencia se describen en los sujetos con EP incluyen el deterioro cognitivo, la demencia, el trastorno de control de impulsos, la apatía, la depresión y ansiedad, la psicosis y las alucinaciones. La frecuencia reportada de síntomas psiquiátricos de cualquier tipo es mayor al 60%⁴.

En lo que se refiere a la fisiopatogenia de estas manifestaciones neuropsiquiátricas se han descrito diversas alteraciones en diversos sistemas catecolaminérgicos (dopamina, noradrenalina, serotonina) propias de la EP⁴. En contraparte, la misma terapia de reemplazo dopaminérgico puede desencadenar o incrementar estos síntomas a través de la estimulación de distintos receptores de dopamina⁵.

Con base en lo anterior resulta de gran interés conocer el perfil neuropsiquiátrico de los sujetos diagnosticados con EP antes de recibir el tratamiento antiparkinsoniano indicado. Esta información facilitará la búsqueda intencionada de los trastornos más prevalentes, brindará un seguimiento adecuado, elegirá la mejor terapia farmacológica y evitará o al menos disminuirá el riesgo de efectos adversos derivados de la medicación.

El objetivo del presente estudio es determinar la prevalencia de trastornos neuropsiquiátricos en sujetos no tratados con diagnóstico reciente de EP.

Material y método

Se llevó a cabo un estudio transversal en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Se incluyeron pacientes de la Clínica de Trastornos del Movimiento con diagnóstico de EP atendidos en el periodo comprendido entre el 1 de marzo de 2012 al 31 de diciembre de 2014. El diagnóstico de EP se sustentó mediante el cumplimiento de los Criterios del Banco de Cerebros del Reino Unido para la EP⁶; en todos los casos la evaluación fue realizada por un neurólogo especialista en trastornos del movimiento. Se excluyó a aquellos sujetos con EP con comorbilidades sistémicas graves o estado de salud grave durante los 3 meses previos a la evaluación, que a consideración clínica de los evaluadores pudieran impactar en las capacidades mentales del sujeto. Adicionalmente se excluyó a aquellos sujetos con alteraciones evidentes en audición (hipoacusia grave), visión (ambliopía o ceguera) o condiciones generales inadecuadas para realizar las evaluaciones y entrevistas.

Posterior a la consulta, los sujetos fueron invitados a participar en el estudio. Todos los pacientes otorgaron su consentimiento informado por escrito de acuerdo a los requerimientos del Comité de Bioética. Los sujetos con EP fueron evaluados con los instrumentos clínicos que se describen a continuación.

Escala Unificada de la EP modificada por la Sociedad de Trastornos del Movimiento (MDS-UPDRS, *Movement Disorders Society - Unified Parkinson's Disease Rating Scale*). La MDS-UPDRS es una escala estructurada multidimensional de evaluación de síntomas de la EP y sus consecuencias funcionales y actualmente se considera una herramienta de consenso ampliamente utilizada. Dicha escala se encuentra conformada por cuatro dominios: I: Experiencias no motoras del diario vivir (0-52 puntos); II: Experiencias motoras del diario vivir (0-52 puntos); III: Examen motor

(0-108 puntos), y IV: Complicaciones derivadas del tratamiento (0-24 puntos)⁷.

Estadios de severidad de Hoehn y Yahr (HY). La escala de HY permite clasificar a los sujetos con EP de acuerdo a la severidad de la enfermedad. Dicha escala está conformada por cinco estadios; los estadios 1 y 2 corresponden a una enfermedad leve, el estadio 3 a una enfermedad moderada, y los estadios 4 y 5 equivalen a una enfermedad severa⁸.

Cuestionario de calidad de vida de la EP (PDQ-8). Esta escala específica para la EP evalúa ocho aspectos de la calidad de vida relacionada a la salud. Los dominios evaluados son movilidad, actividades de la vida diaria, bienestar emocional, estigma social, red de apoyo, cognición, comunicación y malestar corporal. Cada reactivo se califica en una escala tipo Likert y el puntaje total se transforma en un índice simplificado (rango de 0 a 100) que indica el grado de afección global a la calidad de vida de los pacientes (valores cercanos a cero indican una mejor calidad de vida)⁹. Adicionalmente se aplicó una escala visual análoga para la calidad de vida global relacionada a la salud; en este instrumento el sujeto debía seleccionar un punto de la escala entre 0% (peor estado posible) a 100% (mejor estado posible).

Evaluación cognitiva de Montreal (MoCA, *Montreal Cognitive Assessment*). Este instrumento examina las siguientes habilidades cognitivas: atención, concentración, funciones ejecutivas (incluyendo la capacidad de abstracción), memoria, lenguaje, capacidades visuo-constructivas, cálculo y orientación. La calificación máxima posible es 30. Con base en la puntuación se categoriza a los sujetos en cognición normal (26 a 30 puntos), deterioro cognitivo leve (18 a 25 puntos), deterioro cognitivo moderado (10 a 17 puntos) y deterioro cognitivo severo (0 a 9 puntos)¹⁰.

Escala breve psiquiátrica (BPRS, *Brief Psychiatric Rating Scale*). Esta escala es utilizada para la evaluación rápida de la presencia de síntomas psicóticos y otros síntomas relacionados. El BPRS cuenta con un total de 126 puntos. Con base en la puntuación se obtienen los siguientes grupos: estado «límitrofe» (25 a 30 puntos), afectación leve (31 a 40 puntos), afectación moderada (41 a 53 puntos) afectación considerable (54 o más puntos)¹¹.

Cuestionario disejecutivo (DEX-Sp, *Dys-executive Questionnaire*). El DEX-Sp es un instrumento conformado por 20 ítems. El cuestionario evalúa las siguientes áreas: problemas en el pensamiento abstracto, impulsividad, fabulación, problemas de planificación, euforia, problemas de secuenciación temporal, falta de

insight, apatía, desinhibición, dificultades en el control de los impulsos, respuestas afectivas superficiales, agresión, falta de interés, perseverancia, inquietud, falta de habilidad para inhibir respuestas, disociación entre conocimiento y respuesta, distractibilidad, pobre habilidad en la toma de decisiones y falta de interés por las reglas sociales. Cada ítem se puntúa en una escala tipo Likert de cinco puntos, entre «nunca» (0 puntos) y «con mucha frecuencia» (4 puntos) para un total de 80 puntos. Con base en la puntuación se obtienen los siguientes puntos de corte: sin síntomas (< 14 puntos); normal (14 a 23 puntos); disfunción leve-moderada (24 a 32 puntos); disfunción moderada-grave (33-41 puntos), y disfunción muy grave (> 41 puntos)¹².

Escala hospitalaria de ansiedad y depresión (HADS, *Hospital Anxiety and Depression Scale*). Esta escala consta de dos series de siete preguntas, una representa la subescala de ansiedad y la otra la de depresión, siendo ambos conceptos psicopatológicos independientes. Cada ítem es calificado de acuerdo a una escala de cuatro puntos de frecuencia con rango de cero a tres. Las puntuaciones mayores de 10 se consideran indicativas de morbilidad. Una puntuación de 8-10 se interpreta como caso limítrofe, y las puntuaciones inferiores a 8 indican ausencia de morbilidad significativa¹³.

Escala de apatía de Lille (LARS, *Lille Apathy Rating Scale*). La escala LARS es una herramienta útil para el diagnóstico de la apatía en la EP. Es un instrumento administrado por el entrevistador y se refiere a la situación del paciente en las cuatro semanas previas a la entrevista. Contiene un total de 33 ítems y el rango de la puntuación total es de -36 a +36 (a mayor puntuación, mayor apatía). Para el diagnóstico de apatía mediante el uso de LARS, es necesario descartar la presencia de deterioro cognitivo y depresión. Los rangos de afección se categorizan de la siguiente manera: normal (-36 a -22 puntos), leve (-21 a -17 puntos), moderado (-16 a -10 puntos) y severo (-9 a +36 puntos)¹⁴.

Cuestionario de trastornos del control de impulsos en EP (QUIP-RS, *Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease*). El QUIP-RS se encuentra compuesto de cuatro preguntas principales (pertenecientes a los pensamientos frecuentes, deseos, y los comportamientos asociados con trastorno del control de impulsos), cada una aplicada a los principales síntomas del trastorno del control de impulsos (apuesta patológica, compra compulsiva, hiperfagia, y el comportamiento sexual compulsivo), así

Tabla 1. Resumen de las puntuaciones de los instrumentos clinimétricos aplicados a la población de estudio

	Media	Desviación estándar	Mínima	Máxima
MDS-UPDRS total	40.5	22.6	14	148
MDS-UPDRS I	4.6	5.9	0	25
MDS-UPDRS II	8.9	6.8	0	41
MDS-UPDRS III	27	12.9	10	85
HY	2.4	0.8	1	4
PDQ-8	40.6	12.7	10	75
Calidad de vida global	55.3	20.9	0	100
MoCA	25.3	3.6	21	30
DEX-Sp	14.5	11	0	32
BPRS	25.5	5.4	18	46
HADS ansiedad	5.7	4.4	0	18
HADS depresión	5.6	4.1	0	18
LARS	-19.3	9.7	-34	7
QUIP-RS	6.7	9.3	0	39

MDS-UPDRS: escala unificada de la enfermedad de Parkinson de la Sociedad de Trastornos del Movimiento; HY: escala de Hoehn & Yahr; PDQ-8: cuestionario de calidad de vida; MoCA: evaluación cognitiva de Montreal; DEX-Sp: cuestionario disejecutivo; BPRS: escala breve psiquiátrica; HADS: escala hospitalaria de ansiedad y depresión; LARS: escala de apatía de Lille; QUIP-RS: escala del cuestionario de trastorno del control de impulsos en enfermedad de Parkinson..

como a los trastornos relacionados (uso excesivo de medicamentos, actos compulsivos y *hobbyism*). Se utiliza una escala de Likert de cinco puntos (puntuación de 0-4 para cada pregunta) para medir la frecuencia de los comportamientos, e instruye a los pacientes para responder a preguntas basadas en los comportamientos que se han producido en las últimas cuatro semanas (o cualquier periodo de 4 semanas en un área designada marco de tiempo). La puntuación total para todos los trastornos del control de impulsos y los trastornos relacionados con el combinado varía de 0 a 112. Cada dominio tiene un punto de corte para demostrar afección, siendo el de dominio apostar ≥ 6 , comprar ≥ 8 , sexo ≥ 8 , comer ≥ 7 , suma de los 4 dominios ≥ 10 , *hobbies* y actividades sencillas ≥ 7 . Para fines del presente estudio se consideró únicamente la presencia de cualquiera de los síntomas mencionados previamente para obtener una clasificación dicotómica¹⁵.

Análisis estadístico. Las variables cualitativas se presentan en términos de porcentaje y las variables cuantitativas en media y desviación estándar. La relación entre la puntuación del PDQ-8 y las puntuaciones de las escalas neuropsiquiátricas se exploró mediante coeficiente de correlación de Pearson.

Resultados

Se evaluaron un total de 63 pacientes, de los cuales el 61.9% (n = 39) fueron hombres y el 38.1% (n = 24) mujeres. La media de edad fue de 57.8 ± 10 años. La media de años de escolaridad de 9.8 ± 4.6 años. La media del tiempo de evolución desde el inicio de los síntomas motores al diagnóstico fue de 21.7 ± 15.8 meses.

En cuanto a la presentación clínica, el 68.2% (n = 43) de los pacientes presentaba un fenotipo predominante de tipo tremorígeno, el 23.8% (n = 15) un síndrome rígido-acinético y solo el 7.9% (n = 5) fue clasificado como con predominio de inestabilidad postural y de la marcha. El lado del inicio de los síntomas fue el derecho en el 57.1% (n = 36) de los casos.

El resumen de las puntuaciones de los diversos instrumentos clinimétricos se presentan en la tabla 1. La puntuación media del MDS-UPDRS total fue de 40.52 ± 22.6 puntos. En el caso de la evaluación motora de la escala (MDS-UPDRS parte III), la media fue de 27 ± 12.9 puntos. La severidad de la enfermedad de acuerdo a la escala de HY fue la siguiente: leve en el 88.9% (n = 56) de los casos, moderada en el 7.9%

(n = 5), y severa en un 3.2% (n = 2) de los sujetos con EP.

En lo que se refiere a la calidad de vida, la media del índice simplificado del PDQ-8 fue del 40.6%. No obstante, en la escala visual análoga que evalúa la calidad de vida global relacionada a la salud la media fue de $55.3 \pm 20.9\%$, lo que equivale de forma general a una calidad de vida de regular a mala.

En el aspecto cognitivo, se detectó la presencia de deterioro cognitivo en el 41.3% (n = 26) de los sujetos mediante la aplicación de la escala MoCA. En la mayoría de los casos el deterioro cognitivo fue de tipo leve (80% de los casos).

Se detectó la presencia de síntomas disejecutivos en el 19% (n = 12) de los sujetos mediante la escala DEX-Sp. El 41.7% (n = 5) de los sujetos presentaba una disfunción leve-moderada; el 33.3% (n = 4) una disfunción moderada-grave, y el 25% (n = 3) una disfunción muy grave.

En cuanto a la psicosis y trastornos relacionados, un total de 25 sujetos (39.7%) se encontraba en estado «límitrofe», mientras que cuatro sujetos (6.3%) tuvieron una afectación leve y tres (4.8%) fueron catalogados con afectación moderada. Ningún sujeto presentó afectación considerable. En forma general, la frecuencia de psicosis fue del 11.1%.

Los puntajes para la escala HADS, incluyendo las subescalas de ansiedad y depresión se muestran en la tabla 1. La prevalencia de algún grado de depresión fue del 11.1% (n = 7), aunque 12 sujetos (19%) más fueron catalogados como límitrofes. En la referente a la ansiedad, el 15.8% (n = 11) de los sujetos fue categorizado con ansiedad con afectación clínica; adicionalmente 8 sujetos (12.7%) fueron considerados como límitrofes.

En lo que se refiere a la apatía, el diagnóstico de esta mediante la escala de LARS requirió de la ausencia de deterioro cognitivo y depresión. Para lo anterior, se utilizó la puntuación en el MoCA según el punto de corte de 26 para definir la ausencia o presencia de deterioro cognitivo y la escala HADS (subescala de depresión), usando como punto de corte 7 o menos puntos para definir ausencia de síntomas depresivos. La prevalencia de apatía en la muestra fue del 19% (n = 12).

Finalmente, se identificó la presencia de al menos un trastorno del control de impulsos o síntomas relacionados en el 12.6% (n = 8) de la población de estudio.

Al correlacionar la puntuación del índice simplificado del PDQ-8 con cada una de las puntuaciones de los

instrumentos aplicados; esta correlacionó de forma moderada con el BPRS (r: 0.48; p = 0.01), HADS subescala de ansiedad (r: 0.46; p < 0.01), HADS subescala de depresión (r: 0.49; p < 0.01). La correlación fue muy baja con el MDS-UPDRS total (r: 0.04; p = 0.03) y DEX-sp (r: 0.20; p < 0.01). No existió correlación significativa con el MoCA, LARS o QUIP-RS.

Discusión

La EP puede acompañarse de un amplio espectro de síntomas neuropsiquiátricos; algunos de ellos derivados del tratamiento de la enfermedad, mientras que otros son consecuencia de las alteraciones fisiopatológicas de la misma enfermedad. En el presente estudio se describe la prevalencia de los principales trastornos neuropsiquiátricos en sujetos con EP no expuestos a ningún tipo de tratamiento de reemplazo dopaminérgico. Se utilizó una batería de instrumentos clínicos para detección de síntomas neuropsiquiátricos. Cabe mencionar que todos los instrumentos clínicos han sido utilizados y validados en población con EP.

Las principales afecciones neuropsiquiátricas en la EP incluyen deterioro cognitivo. En relación a las alteraciones cognitivas se han propuesto diversas etiologías, principalmente involucrando disrupción del sistema colinérgico, así como fallas en la transmisión dopaminérgica y de otros neurotransmisores en el estriado. Se ha documentado una reducción de la captación de ^{18}F -dopa en el núcleo estriado ventral, el núcleo caudado y el cíngulo en sujetos con parkinsonismo y demencia¹⁶. Por otra parte, también se ha reportado una disminución del impulso noradrenérgico, serotoninérgico y colinérgico por descenso en la población neuronal del *locus coeruleus*, los núcleos del rafe y el núcleo basal de Meynert, respectivamente¹⁷. Finalmente, existe una atrofia cortical global en la región entorrinal, así como una disminución del flujo sanguíneo en varias regiones corticales de asociación¹⁸.

La prevalencia de deterioro cognitivo leve en el presente estudio fue del 33.3%. Esta cifra es mayor al 26.7% reportado en la literatura internacional^{19,20}. Esta discrepancia puede ser consecuencia del efecto de otros factores confusores, como el nivel educativo, el cual es relativamente bajo en nuestro centro. Por otra parte, el MoCA es una prueba de tamizaje con mayor sensibilidad y especificidad en comparación con otros instrumentos como el Minimental, particularmente en sujetos con EP. Lo anterior se debe a que el MoCA

evalúa un mayor número de dominios y hace énfasis en áreas típicamente afectadas en la EP como lo son las tareas visuoespaciales²¹. De igual forma se debe destacar que el MoCA es un instrumento de tamizaje y no de diagnóstico definitivo. No obstante, aun considerando los puntos anteriores, la prevalencia de deterioro cognitivo fue mayor a la esperada y se requieren estudios específicos en nuestra población incluyendo una evaluación neuropsicológica completa.

Los síntomas disejecutivos forman parte de las funciones cognitivas. Las funciones ejecutivas se refieren a los procesos por los que el individuo optimiza su actuación en tareas complejas conformada por varios componentes. El síndrome disejecutivo se caracteriza por las siguientes alteraciones: incapacidad para iniciar, detener y modificar una conducta en respuesta a un estímulo que cambia; incapacidad para llevar a cabo una serie de actos consecutivos que permitan resolver un problema; e incapacidad para organizar un plan de acción e incapacidad para inhibir respuestas inapropiadas y perseveración o repetición anormal de una conducta. La frecuencia de estos síntomas disejecutivos en nuestra población de estudio fue del 19% mediante la utilización del DEX-Sp²².

Los síntomas psicóticos en la EP se desarrollan a partir de una interacción compleja de factores intrínsecos y extrínsecos. En la actualidad no es aceptado atribuir el fenómeno únicamente a la acción de fármacos. Las investigaciones fisiopatológicas y anatómicas se han centrado en tres áreas primariamente afectadas, el sistema visual primario, la función del tallo cerebral y la disregulación cortical²³.

En el presente estudio se utilizó la escala BPRS. La BPRS no cuenta con un punto de corte propiamente definido, sin embargo con base en su correlación con la escala de impresión global de la enfermedad, es posible categorizar a los sujetos de acuerdo a la puntuación obtenida¹¹. En nuestro estudio se encontró una frecuencia de 11.1% mediante el uso de BPRS. La prevalencia de psicosis en EP se ha reportado entre un 20 a 40% dependiendo del instrumento utilizado²⁴. La baja frecuencia encontrada en nuestra población es explicada por la ausencia de factores de riesgo como uso de agonistas dopaminérgicos, edad avanzada y duración prolongada de la enfermedad.

La prevalencia de depresión y ansiedad, del 11.1 y 15.8% respectivamente, concuerda con los límites inferiores reportados en la literatura, teniendo una prevalencia aproximada del 15 al 30% de los pacientes con EP²⁵. Debe considerarse que estas prevalencias varían de acuerdo al instrumento utilizado. Bioquímicamente la

depresión y la ansiedad comparten similitudes en los pacientes con EP; se deben no solo a la depleción dopaminérgica en el sistema mesolímbico, sino también a la disminución de los flujos noradrenérgicos y serotoninérgicos sobre estructuras como la ínsula, el cíngulo anterior, el tálamo, el *locus coeruleus*, la amígdala y el estriado ventral²⁶.

La prevalencia de apatía en pacientes no tratados se desconoce y los estudios en pacientes tratados tienen una variabilidad importante en resultados en función de factores como el deterioro cognitivo, síntomas afectivos y escalas empleadas en el análisis. En nuestro estudio se utilizó la escala LARS encontrando una prevalencia de 20% en ausencia de depresión o deterioro cognitivo. La prevalencia en un estudio similar al presente en pacientes con EP no tratados fue de 19%²⁶. En cuanto a la fisiopatología, se ha reportado una asociación significativa entre la apatía y el déficit cognitivo, mas no con el déficit motor, sugiriendo que los circuitos no dopaminérgicos pueden estar relacionados con el desarrollo de apatía²⁷.

Finalmente, la prevalencia de trastornos en el control de impulsos fue del 13%, comparable al 6% a 14% reportada en estudios previos²⁸. La alteración en el control de impulsos parece estar asociada a una disregulación dopaminérgica sobre los receptores de tipo D3 a nivel del sistema corticomesolímbico²⁹.

En referencia a la calidad de vida, los trastornos con mayor relación a una menor calidad de vida fueron la depresión, ansiedad y psicosis; mientras que la apatía, deterioro cognitivo y trastorno del control de impulsos parecen no estar asociados a la misma.

Nuestro estudio presenta limitaciones a considerar. El estudio tiene las limitantes propias de un diseño transversal, por lo que se ha iniciado una cohorte con los sujetos participantes y dar seguimiento y comparar los efectos de la terapia dopaminérgica en la frecuencia de los trastornos neuropsiquiátricos. De igual forma, la ausencia de controles sanos en el presente estudio impide determinar si existen diferencias en la frecuencia de los trastornos neuropsiquiátricos entre sujetos con EP y sujetos sanos. Este aspecto no fue el objetivo del estudio; adicionalmente la mayor prevalencia de estos problemas en relación a la población general ya ha sido descrita previamente³⁰. El hallazgo de frecuencias comparables en sujetos con EP no tratados a lo reportado en pacientes tratados permite inferir una mayor prevalencia que en sujetos sanos. Weintraub, et al. describieron recientemente que la frecuencia de depresión, ansiedad, apatía, trastorno de control de impulsos y psicosis medida a través de

la parte I del MDS-UPDRS es dos veces mayor en sujetos con EP de reciente diagnóstico en comparación con controles sanos²⁰. En lo que se refiere al tamaño de muestra relativamente limitado de nuestro estudio debe destacarse que el estudio multicéntrico de Weintraub incluyó un promedio de 26 pacientes por centro participante. Otra limitación es el hecho de que las escalas utilizadas son principalmente de tamizaje, por lo que los resultados no pueden ser considerados como un diagnóstico definitivo de la presencia de un tipo de trastorno neuropsiquiátrico. El estudio se realizó en un hospital de referencia de tercer nivel, como consecuencia el reclutamiento de pacientes no tratados fue menor en comparación a un centro de primer contacto.

En conclusión, los síntomas neuropsiquiátricos son muy frecuentes en pacientes con EP temprana no expuestos a algún tratamiento de reemplazo dopaminérgico. Lo anterior sugiere que estos síntomas forman parte integral de la enfermedad desde el comienzo de la misma, y pudieran estar relacionados con la progresión de la enfermedad. Cada vez se reconoce más la importancia de las alteraciones neuropsiquiátricas en la EP por su repercusión en la funcionalidad y calidad de vida global de los pacientes, por lo que el conocimiento de la prevalencia de estas justifica el incluir en la práctica clínica cotidiana la búsqueda intencionada de las mismas a fin de brindar una adecuada atención neuropsiquiátrica y contar con un mejor perfil clínico de cada paciente, lo que permitirá una selección más personalizada del tratamiento farmacológico de la enfermedad.

Bibliografía

- Poewe WH, Wenning GK. The natural history of Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 1998;44:S1-9.
- Glosser G, Clark C, Freundlich B, Kliner-Krenzel L, Flaherty P, Stern M. A controlled investigation of current and premorbid personality: characteristics of Parkinson's disease patients. *Mov Disord*. 1995;10:201-6.
- Aarsland D, Larsen JP, Lim NG, et al. Range of neuropsychiatric disturbances in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999;67:492-6.
- Sung VW, Nicholas AP. Nonmotor symptoms in Parkinson's disease: expanding the view of Parkinson's disease beyond a pure motor, pure dopaminergic problem. *Neurol Clin*. 2013;31:S1-16.
- Faulkner MA. Safety overview of FDA-approved medications for the treatment of the motor symptoms of Parkinson's disease. *Expert Opin Drug Saf*. 2014;13:1055-69.
- Gibb WR, Lees AJ. The relevance of the lewy body to the pathogenesis of idiopathic parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988; 51:745-52.
- Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord*. 2008;23(15):2129-70.
- Goetz CG, Poewe W, Rascol O, et al. Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations. *Mov Disord*. 2004;19:1020-8.
- Jenkinson C, Fitzpatrick R, Peto V, Greenhall R, Hyman N. The Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39): development and validation of a Parkinson's disease summary index score. *Age Ageing*. 1997;26:353-7.
- Kandiah N, Zhang A, Cenina AR, Au WL, Nadkarni N, Tan LC. Montreal Cognitive Assessment for the screening and prediction of cognitive decline in early Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014; 20:1145-8.
- Leucht S, Kane JM, Kissling W, Hamann J, Etschel E, Engel R. Clinical implications of brief psychiatric rating scale scores. *Br J Psychiatry*. 2005;187:366-71.
- Llanero-Luque M, Ruiz-Sánchez de León JM, Pedrero-Pérez EJ, et al. Sintomatología disejcutiva en adictos a sustancias en tratamiento mediante la versión española del cuestionario disejcutivo (DEX-Sp). *Rev Neurol*. 2008;47:457-63.
- Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983;67:361-70.
- Sockeel P, Dujardin K, Devos D, Deneve C, Destée A, Defebvre L. The Lille apathy rating scale (LARS), a new instrument for detecting and quantifying apathy: validation in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77:579-84.
- Weintraub D, Mamikonyan E, Papay K, Shea JA, Xie SX, Siderowf A. Questionnaire for impulsive-compulsive disorders in Parkinson's Disease-Rating Scale. *Mov Disord*. 2012;27:242-7.
- Hilker R, Thomas AV, Klein JC, et al. Dementia in Parkinson disease: functional imaging of cholinergic and dopaminergic pathways. *Neurology*. 2005;65:1716-22.
- Meyer PT, Frings L, Hellwig S. Update on SPECT and PET in parkinsonism - part 2: biomarker imaging of cognitive impairment in Lewy-body diseases. *Curr Opin Neurol*. 2014;27:398-404.
- García-Díaz AI, Segura B, Baggio HC, et al. Structural MRI correlates of the MMSE and pentagon copying test in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014;20:1405-10.
- Litvan I, Aarsland D, Adler CH, et al. MDS Task Force on mild cognitive impairment in Parkinson's disease: critical review of PD-MCI. *Mov Disord*. 2011;26:1814-24.
- Weintraub D, Simuni T, Caspell-García C, et al. Cognitive Performance and Neuropsychiatric Symptoms in Early, Untreated Parkinson's Disease. *Mov Disord*. 2015;30:919-27.
- Nazem S, Siderowf AD, Duda J, et al. Montreal Cognitive Assessment performance in patients with Parkinson's disease with "normal" global cognition according to Mini-Mental State Examination score. *J Am Geriatrics Soc*. 2009;57:304-8.
- Ceravolo R, Pagni C, Tognoni G, Bonuccelli U. The epidemiology and clinical manifestations of dysexecutive syndrome in Parkinson's disease. *Front Neurol*. 2012;3:159.
- Gama RL, de Bruin VM, de Bruin PF, et al. Risk factors for visual hallucinations in patients with Parkinson's disease. *Neurol Res*. 2015;37:112-6.
- Papapetropoulos S, Katzen H, Shrag A, et al. A questionnaire-based (UM-PDHQ) study of hallucinations in Parkinson's disease. *BMC Neurol*. 2008;8:21.
- Sagna A, Gallo JJ, Pontone GM. Systematic review of factors associated with depression and anxiety disorders among older adults with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014;20:708-15.
- Dujardin K, Langlois C, Plomhause L, et al. Apathy in untreated early-stage Parkinson disease: relationship with other non-motor symptoms. *Mov Disord*. 2014;29:1796-801.
- Weintraub D, Newberg AB, Cary MS, et al. Striatal dopamine transporter imaging correlates with anxiety and depression symptoms in Parkinson's disease. *J Nucl Med*. 2005;46:227-32.
- Zhang G, Zhang Z, Liu L, et al. Impulsive and compulsive behaviors in Parkinson's disease. *Front Aging Neurosci*. 2014;6:318.
- Giovannoni G, O'Sullivan J, Turner K, Manson A, Lees A. Hedonistic homeostatic dysregulation in patients with Parkinson's disease on dopamine replacement therapies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000;68: 423-8.
- Grover S, Somaiya M, Kumar S, Avasthi A. Psychiatric aspects of Parkinson's disease. *J Neurosci Rural Pract*. 2015;6:65-76.