

Complicaciones psiquiátricas de la enfermedad de Parkinson: clínica y tratamiento

A. Castro-García^a, A. Sesar-Ignacio^c, B. Ares-Pensado^b

PSYCHIATRIC COMPLICATIONS OF PARKINSON'S DISEASE: THEIR SYMPTOMS AND TREATMENT

Summary. Introduction and development. *Psychiatric symptoms in Parkinson's disease are relatively frequent, with a variation between 10 and 50%, according to different publications. They generally occur after several years of treatment. They may be symptoms derived from the disease itself or linked to the treatment used. These complications vary and include anxiety, affective and psychotic (hallucinations, delirium) disorders, as well as other alterations such as sexual, sleep and cognitive problems. Conclusions. Treatment must always be tailor-made to suit each individual and in many cases we have to resort to lowering or withdrawing the dopaminergic medication while, in others, treatment with benzodiazepines, antidepressants and atypical neuroleptic drugs is indicated. [REV NEUROL 2004; 39: 646-50]*

Key words. Antiparkinsonian drugs. Effects. Parkinson's disease. Psychiatric complications.

INTRODUCCIÓN

El predominio de los síntomas motores en la enfermedad de Parkinson (EP) hace que se dé menos importancia a otras alteraciones que pueden ser tanto o más incapacitantes. Entre estos síntomas destacan los psiquiátricos. Las complicaciones psiquiátricas se pueden deber a la propia enfermedad o a los tratamientos empleados [1,2]. A veces anteceden al diagnóstico de la enfermedad; pero, en tal caso, suelen ser poco específicas (trastornos afectivos, ansiedad) y pueden, incluso, retrasar el diagnóstico. Tras unos años de tratamiento dopaminérgico, las probabilidades de tener complicaciones psiquiátricas aumentan considerablemente, debido a la acción del tratamiento. La degeneración del caudado se ha relacionado con estas alteraciones.

Las complicaciones psiquiátricas en la EP, probablemente, se infradiagnostican, ya que suele prestarse más atención a los trastornos motores. Además, la mayor parte de los estudios realizados sobre el tema se refieren a pacientes hospitalizados y a estudios de efectos secundarios de fármacos [3], por lo que debe haber un porcentaje nada despreciable de pacientes sin diagnosticar o mal diagnosticados.

Desde la introducción de la levodopa y otros medicamentos dopaminérgicos en el tratamiento de la EP, las manifestaciones psicóticas son mucho más frecuentes (entre el 10 y el 50% de los pacientes) [4,5]. Antes del empleo de estos fármacos la psicosis era excepcional y el problema psiquiátrico más frecuente era la depresión.

Las manifestaciones psiquiátricas de la EP son las siguientes: ansiedad, agitación, depresión, delirio, confusión, pesadillas, terrores nocturnos, ideas delirantes, alucinaciones y psicosis [6]. La confusión, la agitación, las ideas delirantes y las alucinaciones son más frecuentes en personas mayores de sesenta años y, generalmente, se relacionan con el tratamiento [3,7,8]. La edad, el deterioro cognitivo previo, los tratamientos con múl-

tiples fármacos y otras enfermedades asociadas aumentan la incidencia de estos problemas.

MANIFESTACIONES PSIQUIÁTRICAS INTRÍNSECAS DE LA ENFERMEDAD

Los trastornos de ansiedad aparecen con relativa frecuencia como uno de los síntomas de inicio de la enfermedad, aunque, como se ha dicho, son muy poco específicos. Pueden manifestarse de diversas formas: agitación, ansiedad crónica, trastornos fóbicos y ataques de pánico. La ansiedad crónica es muy frecuente en la EP. Stein et al encuentran una prevalencia en la EP de hasta el 38%, muy por encima de la hallada en la población general y en otras enfermedades crónicas. No la relacionan con la gravedad de los síntomas motores ni con los fármacos. La agitación puede aparecer como un síntoma primario de la EP, pero es más frecuente en los períodos *off* de pacientes con la enfermedad avanzada; de ahí la importancia de distinguir si la agitación es primaria o secundaria para un tratamiento correcto [3]. Los ataques de pánico no suelen darse en pacientes que no reciben tratamiento; lo mismo sucede con los pacientes que muestran trastornos fóbicos [10,11].

La depresión se manifiesta en un porcentaje de aproximadamente el 50% (20-90%) [12,13]. De quienes la padecen, la cuarta parte comienza hasta dos años antes del diagnóstico. Suele ser leve o moderada, con una tasa de suicidio baja. La depresión mayor se da en el 25% de los casos. El inicio precoz de la enfermedad, los estadios avanzados, las formas rigidoacinélicas y el sexo femenino se han relacionado con una mayor probabilidad de tener depresión; pero, no ha podido comprobarse su relación con el déficit motor, por lo que no se considera reactiva a la enfermedad. Probablemente, la dopamina cerebral desempeñe un papel en su patogenia, ya que es más frecuente e intensa en los pacientes que presentan episodios *off* prolongados [14,15].

El diagnóstico puede ser complicado, ya que manifestaciones como hipomimia, falta de concentración, lentitud, cansancio y trastornos del sueño pueden ser comunes a la depresión y a la propia EP. La presencia de anhedonia, desmotivación, falta de apetito o disminución de la libido en un paciente con Parkinson debe hacer pensar en una depresión [16].

La depresión puede manifestarse como un episodio mayor o como trastornos distímicos; se diferencian en la duración y la

Recibido: 08.06.04. Aceptado: 09.06.04.

^a Unidad de Trastornos del Movimiento. ^b Servicio de Neurología. Hospital Clínico Universitario. ^c Sección de Neurología. Hospital de Conxo. Santiago de Compostela, España.

Correspondencia Dr. Alfonso Castro García. Jefe de Sección. Unidad de Trastornos del Movimiento. Hospital Clínico Universitario. La Choupana, s/n. E-15706 Santiago de Compostela. E-mail: acastrg@meditex.es

© 2004, REVISTA DE NEUROLOGÍA

intensidad [17-19]. Existe una tercera forma menos frecuente que combina síntomas afectivos con ansiedad, de presentación intermitente [20].

La manía y los trastornos bipolares son manifestaciones excepcionales en la EP; incluso se ha pensado que se trate de asociaciones casuales [17]. La psicosis provocada por la propia enfermedad es muy infrecuente, aunque se han descrito cuadros parecidos a la esquizofrenia [10].

MANIFESTACIONES PSIQUIÁTRICAS DE ORIGEN FARMACOLÓGICO

Cualquiera de los medicamentos utilizados para el tratamiento de la EP puede provocar complicaciones psiquiátricas. Algunas de éstas son específicas de un determinado grupo de fármacos [3]. La incidencia de estos problemas es de aproximadamente el 20% (10-50% según diferentes estudios) [4,5]. En dos trabajos clásicos, con 1.720 pacientes, se concluye que las manifestaciones psiquiátricas son el tercer grupo de complicaciones más frecuentes en la EP tras las complicaciones gastrointestinales y los movimientos anormales [21,22].

El tratamiento farmacológico del Parkinson puede dar lugar a ansiedad, trastornos afectivos, alteraciones sexuales, alteraciones del sueño, delirios o alucinaciones [6]. En general, aparecen tras varios años de tratamiento, pero pueden ser de inicio agudo o subagudo, especialmente en pacientes con problemas psiquiátricos previos.

Trastornos de ansiedad

Los trastornos de ansiedad se manifiestan como agitación, ansiedad crónica, ataques de pánico y trastornos obsesivo-compulsivos.

La patogenia de la agitación se explica por el incremento que provoca la levodopa de las catecolaminas y sus metabolitos en el cerebro [23]. Suele relacionarse con la cantidad y duración del tratamiento y es más frecuente en los períodos *off*.

La ansiedad crónica puede ser una manifestación exclusiva de los períodos *off* estar presente durante todo el día [24]. Por las implicaciones terapéuticas, es importante determinar el perfil de presentación de este síntoma, ya que en el primer caso hay que ajustar el tratamiento dopaminérgico, y en el segundo, aplicar psicofármacos.

Los ataques de pánico suelen estar relacionados con tratamientos prolongados con levodopa. Constituyen una complicación poco frecuente y ocasionalmente se presentan al coincidir con los períodos *off*, dependientes de la levodopa, más tardíamente que las discinesias y las fluctuaciones motoras.

Los trastornos obsesivo-compulsivos son poco frecuentes. Se observan en pacientes con EP avanzada y tratamiento crónico dopaminérgico [10].

Trastornos afectivos

La depresión sólo se relaciona excepcionalmente con el tratamiento dopaminérgico. Como se ha señalado anteriormente, forma parte de la propia enfermedad [25]. La mayoría de los pacientes con EP mejoran su estado de ánimo al iniciar la terapia dopaminérgica, por la mejoría de los síntomas motores o, incluso, por los propios fármacos empleados. Se han descrito, no obstante, algunos casos de agravamiento de la depresión previa, con conductas autolíticas [26,27].

En relación con el tratamiento, no es infrecuente que aparezcan alteraciones del comportamiento, sobre todo euforia,

manía e hipomanía. En los casos leves, más frecuentes, tan sólo se observa una sensación de bienestar injustificada; pero se han descrito casos graves con hiperactividad, inquietud, insomnio, ideas de grandeza, fuga de ideas, aumento de la libido y una defectuosa valoración de las situaciones normales [4,28]. En algunos pacientes con dosis altas de medicación se han descrito comportamientos de ludopatía [29,30].

Psicosis

La psicosis constituye el problema psiquiátrico más comúnmente relacionado con el tratamiento dopaminérgico, con una prevalencia aproximada del 18%. Se manifiesta con ideas delirantes y alucinaciones, de predominio visual, que pueden asociarse a un síndrome confusional con alteración de la conciencia, déficit grave de la atención, orientación, memoria, razonamiento, trastorno del sueño y agitación. Se presenta de forma episódica y reversible [4,31]. Existen algunos factores de riesgo, como alteraciones psiquiátricas previas, parkinsonismo posencefálico o demencia, que aumentan el riesgo de padecer trastornos psicóticos [32]. Estas alteraciones se explican por una excesiva estimulación de las vías dopaminérgicas mesocorticales y mesolímbicas [33].

Todos los fármacos utilizados para el trastorno motor de la EP pueden dar lugar a psicosis. Se incluyen no sólo los dopaminérgicos, sino también la selegilina y, sobre todo, la amantadina y los anticolinérgicos. La edad, las altas dosis de fármacos y la politerapia favorecen la aparición de psicosis [4,32,34,35]. Por su efecto anticolinérgico, los antidepresivos tricíclicos y algunos antiespasmódicos, como la propantelina, también se han relacionado con estos trastornos. Otros fármacos implicados son los antihistamínicos anti-H₂, la famotidina, la ranitidina y la cimetidina, bloqueadores de la secreción gástrica. Las infecciones, las enfermedades vasculares cerebrales y las alteraciones metabólicas pueden actuar como cofactores para que todos estos fármacos ejerzan sus efectos indeseables [36-38].

Las alucinaciones pueden ser simples o acompañarse de delirio. Son predominantemente visuales y, en general, recurrentes para cada paciente, con temas relacionados con personas próximas, animales domésticos o insectos. Son más frecuentes al atardecer y no suelen provocar temor. Suelen asociarse a trastornos del sueño. Arnulf ha propuesto que, al menos, parte de los síntomas considerados alucinaciones podrían ser fragmentos de ensueños resultado de un fenómeno parecido a la narcolepsia, quizá responsable también de los ataques de sueño [39]. Las alucinaciones auditivas y táctiles son mucho menos frecuentes.

Las ideas delirantes son falsas creencias irrefutables por cualquier argumentación lógica [1]. Su frecuencia varía entre el 3 y el 30% [40]. Se asocian a trastornos del sueño, pesadillas y alucinaciones visuales. Pueden cursar junto a un síndrome confusional. Suelen ser poco estructuradas, con contenido paranoide y persecutorio. Han de tratarse siempre, ya que provocan un gran deterioro personal y familiar [41-43].

Trastornos sexuales

La función sexual también resulta alterada por la EP. Se han descrito disfunciones eréctiles y disminución de la libido; con menos frecuencia se ha observado hipersexualidad. Estos trastornos son más comunes en los varones, aunque puede que en las mujeres no se hayan estudiado correctamente [1,37,40,44]. La mejoría de la función motora tras el tratamiento suele suponer una mejoría de las alteraciones eréctiles y de la disminución

de la libido. Algunos pacientes, sobre todo los tratados con dosis altas de dopaminérgicos durante varios años, pueden mostrar hipersexualidad, que se manifiesta con un incremento de la masturbación, de las relaciones maritales y extramaritales, y, en menor medida, con cuadros de pedofilia, voyeurismo o exhibicionismo [25,45]. La mayoría de estos trastornos suceden en pacientes con alteraciones conductuales, muchas veces sutiles, previas [19,40,45].

Trastornos del sueño

Los trastornos del sueño son frecuentes en la EP. La propia enfermedad, la edad avanzada, la presencia de ansiedad o depresión, los trastornos respiratorios y, sobre todo, el tratamiento farmacológico son la causa de estos problemas.

El tratamiento con fármacos dopaminérgicos se asocia, sobre todo, con insomnio, fragmentación del sueño, somnolencia diurna, ataques de sueño, trastorno del comportamiento del sueño REM y ensueños vívidos. En los últimos años ha cobrado gran interés el estudio de los ataques de sueño en relación con los agonistas dopaminérgicos e, incluso, la levodopa [46]. Se ha sugerido que, al menos, partes de estos ataques serían en realidad el resultado de un fenómeno parecido a la narcolepsia [47], del mismo modo que, como se ha señalado, las alucinaciones podrían ser, en realidad, fragmentos de ensueños [39]. De las alteraciones nocturnas, la más frecuente es el trastorno del comportamiento del sueño REM, que puede preceder a la enfermedad varios años [48]. Consiste en la pérdida de la inhibición motora durante el sueño REM, de modo que el paciente registra movimientos coherentes con sus ensueños, que, en ocasiones, resultan muy violentos.

El síndrome de piernas inquietas puede contribuir a la mala calidad del sueño nocturno. Se manifiesta por sensación de malestar en las piernas, parestesias, dolor sordo, calambres y necesidad de mover las piernas o caminar. Con frecuencia, a este síndrome se asocia un movimiento periódico de las piernas que, clásicamente, se conocía como mioclonos nocturnos. Estos síndromes pueden contribuir de forma importante al insomnio y a la somnolencia diurna [49].

Trastornos cognitivos

Los anticolinérgicos y la amantadina son los fármacos que se han relacionado más frecuentemente con trastornos cognitivos, con o sin psicosis acompañante [39,50]. Estos trastornos son más frecuentes en los pacientes mayores o en los pacientes con deterioro cognitivo previo. Debe hacerse el diagnóstico diferencial con la depresión [51,52]. En estos casos, los fármacos antidepressivos podrían agravar más la situación.

TRATAMIENTO

Agitación y ansiedad

Para tratar correctamente la agitación hay que determinar si está relacionada con el empleo de fármacos dopaminérgicos o se produce por otra causa. En el primer caso, hay que ajustar el tratamiento, y retirar, por este orden, los anticolinérgicos, la amantadina, la selegilina y los agonistas dopaminérgicos. Si esto no es suficiente o deteriora mucho la función motora, se darán benzodiazepinas (alprazolam en dosis de 0,5-3 mg/día o lorazepam en dosis de 0,5-6 mg/día). En caso de que la agitación no esté relacionada con fármacos, se trata con benzodiazepinas.

Las pautas de tratamiento para la ansiedad crónica son simi-

lares a las de la agitación. También ha de valorarse si la ansiedad es secundaria a fármacos. Si el paciente no mejora con benzodiazepinas puede ser útil la administración de un inhibidor de la recaptación de la serotonina o un antidepressivo tricíclico con baja actividad anticolinérgica, como la nortriptilina, la desipramina o la imipramina. Hay que tener cuidado en los pacientes con alteraciones cognitivas, ya que estos fármacos pueden agravarlas.

Trastornos afectivos

En cuanto a la depresión, muchas veces es suficiente el tratamiento dopaminérgico para su mejoría o resolución [53]. Si no es suficiente, hay que administrar un antidepressivo. Los antidepressivos tricíclicos y tetracíclicos se emplean cada vez menos, debido a sus efectos secundarios; hoy día se utilizan más los inhibidores de la recaptación de la serotonina, sobre todo la fluoxetina, la sertralina, la paroxetina y la fluvoxamina. Se han descrito algunos efectos adversos extrapiramidales, como acatisia, distonía, parkinsonismo y discinesia tardía, y empeoramiento de la EP [54,55]. Debe evitarse la asociación de los inhibidores de la recaptación de la serotonina con la selegilina ante la posibilidad de producir un síndrome serotoninérgico o una crisis hipertensiva, aunque esta posibilidad es muy poco frecuente [56].

Recientemente, se ha observado que el agonista dopaminérgico pramipexol posee un potente efecto antidepressivo. En dosis entre 1-5 mg/día tiene un beneficio comparable a la fluoxetina [57]. Esto hace que en los pacientes con EP que presenten depresión deba considerarse la administración de este agonista como primera elección.

En casos de depresión grave que no responda a fármacos, puede valorarse la terapia electroconvulsiva. En algunos casos se observa una mejoría, no sólo de la depresión, sino también de los síntomas motores, si bien de forma transitoria [58,59].

Trastornos psicóticos

El tratamiento de los trastornos psicóticos comienza con la valoración individual de cada caso y la supresión de posibles factores desencadenantes, como el alcohol, los barbitúricos y otros fármacos que pueden producir estas alteraciones. De los antiparkinsonianos, deben suprimirse los que no sean estrictamente necesarios para el control motor. El orden de supresión, valorando la respuesta cada vez que se suspende cada fármaco, es: anticolinérgicos, selegilina, amantadina y agonistas dopaminérgicos. Si esto no fuese suficiente, se reducirá y se fragmentará la dosis de levodopa. En ocasiones puede necesitarse la supresión total y hacer 'vacaciones de levodopa', aunque deben tenerse en cuenta los efectos secundarios de esta medida [60].

Cuando el ajuste del tratamiento antiparkinsoniano no es eficaz, se han de administrar neurolepticos. En la actualidad se emplean los neurolepticos atípicos, ya que mejoran los trastornos psicóticos inducidos por la medicación con un menor empeoramiento de los síntomas parkinsonianos que los neurolepticos clásicos [61,62]. Estos fármacos tienen afinidad por receptores serotoninérgicos, α -adrenérgicos, histaminérgicos y colinérgicos, además del efecto antagónico sobre los receptores dopaminérgicos. Generalmente, el antagonismo de los receptores de la serotonina de estos neurolepticos es más intenso que para los receptores D_2 de la dopamina. Esto explica la ausencia de efectos extrapiramidales [63]. La selectividad mesolímbica de estos medicamentos y la mayor afinidad para los receptores de la dopamina D_4 y D_1 que para los receptores D_2 , también podría explicar este fenómeno [64]. Los neurolepticos más utilizados

son la clozapina, la olanzapina, la quetiapina, el ondasetron, y la risperidona, con más o menos efectos extrapiramidales.

La clozapina es un antagonista serotoninérgico, dopaminérgico (D_2), muscarínico, colinérgico, adrenérgico e histaminérgico, que en dosis bajas (entre 25 y 50 mg) es efectivo en la psicosis inducida por la medicación dopaminérgica, en comparación con las dosis altas que se precisan en el tratamiento de la esquizofrenia. Puede reducir el temblor, mejorar la calidad del sueño, aliviar la ansiedad, la depresión y la hipersexualidad en pacientes con EP. Entre sus efectos adversos destacan la agranulocitosis en el 1-2%, la somnolencia, la sedación y el babeo [38,61,62,65-67].

La olanzapina tiene un perfil comparable al de la clozapina. Mejora la calidad del sueño y tiene un riesgo bajo de efectos extrapiramidales en pacientes esquizofrénicos; sin embargo, en los pacientes parkinsonianos se describe el empeoramiento de la función motora. Deben usarse dosis bajas ante la posibilidad de somnolencia e hipotensión ortostática, sobre todo en pacientes mayores y con deterioro cognitivo [38,68-71].

La quetiapina también tiene un efecto antagonista serotoninérgico y dopaminérgico. Produce pocos efectos extrapiramidales y es efectivo en la psicosis dopaminérgica en dosis bajas (entre 50 y 100 mg/día) en una sola dosis por la noche [72,73].

El ondasetron es un antagonista selectivo de los receptores de la serotonina. Se comenzó a emplear como antiemético en pacientes tumorales. Es efectivo en la psicosis relacionada con

fármacos dopaminérgicos, aunque su gran inconveniente en la práctica clínica es su elevado precio [74,75].

La risperidona tiene efectos antagonistas serotoninérgicos, dopaminérgicos (D_2) y adrenérgicos, pero no sobre los receptores colinérgicos. Resulta efectivo en la esquizofrenia en dosis de 4-6 mg, y también en la psicosis de origen dopaminérgico, pero produce efectos extrapiramidales, si bien en menor medida que los neurolepticos clásicos [76-78].

Hoy día, la clozapina todavía es el antipsicótico más efectivo en comparación con los otros, aunque la monitorización semanal hace que se haya dejado de utilizar. También se utiliza más la olanzapina debido a que no necesita monitorización. En los últimos dos años, el uso de la quetiapina ha aumentado notablemente. La aparición de parkinsonismo con este tratamiento escasea. Podría ser de eficacia similar a la clozapina, pero se necesitan más estudios [79].

Otras alteraciones

El tratamiento de las alteraciones sexuales, del sueño y cognitivas inducidas por los fármacos empleados en el tratamiento de la EP consiste, fundamentalmente, en reducir o suprimir los fármacos antiparkinsonianos, siempre que la situación motora lo permita. Algunos estudios sugieren que los anticolinesterásicos podrían ser eficaces en el tratamiento de las alteraciones cognitivas e, incluso, en la psicosis [79].

BIBLIOGRAFÍA

- Cummings JL. Intellectual impairment in Parkinson's disease: clinical, pathological and biochemical correlates. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1988; 1: 24-36.
- Koller WC. *Handbook of Parkinson's disease*. New York: Marcel Dekker; 1987. p. 132.
- Saint-Cyr JA, Taylor AE, Lang AE. Neuropsychological and psychiatric side effects in the treatment of Parkinson's disease. *Neurology* 1993; 43 (Suppl): 47-52.
- Celesia GG, Barr AN. Psychosis and other psychiatric manifestations of levodopa therapy. *Arch Neurol* 1970; 23: 193-200.
- Jenkins RB, Groh RH. Mental symptoms in Parkinsonian patients treated with L-dopa. *Lancet* 1970; 2: 177-80.
- Goetz CG, Tanner CM, Klawans HL. Pharmacology of hallucinations individual by long-term drug therapy. *Am J Psychiatry* 1982; 139: 494-7.
- Pederzoli M, Girotti F, Scigliano G, Aiello G, Carella F, Caraceni T. L-dopa long-term treatment in Parkinson's disease: age-related side effects. *Neurology* 1983; 33: 1518-22.
- Castro-García A. Complicaciones psiquiátricas de la levodopa: fisiopatología y tratamiento. *Rev Neurol* 1997; 25 (Suppl 2): S157-62.
- Stein MB, Heuser IJ, Vade TW. Anxiety disorders in patients with Parkinson's disease. *Am J Psychiatry* 1990; 147: 217-20.
- Mayeux R. The mental state in Parkinson's disease. In Koller WC, ed. *Handbook of Parkinson's disease*. New York: M. Dekker; 1993. 159-84.
- Vázquez A, Jiménez FJ, García-Ruiz PJ, García-Urra D. 'Panic attacks' in Parkinson's disease. A long-term complication of levodopa therapy. *Acta Neurol Scand* 1993; 87: 14-8.
- Gothan AM, Brown RG, Marsden CD. Depression in Parkinson's disease: a quantitative and qualitative analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986; 49: 381-9.
- Cummings JL. Depression and Parkinson's disease: a review. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 443-54.
- Kostic VS, Filipovic SR, Lecic D, Momcilovic D, Sokic D, Sternic N. Effect of age at onset on frequency of depression in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 1265-7.
- Starkstein SE, Petracca G, Chemerinski E, Tesón A, Sabe L, Merello M, et al. Depression in classic versus akinetic-rigid Parkinson's disease. *Mov Disord* 1988; 13: 29-33.
- Starkstein SE, Preziosi TJ, Forrester AW, Robinson RG. Specificity of affective and autonomic symptoms of depression in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990; 53: 869-73.
- Mayeux R, Stern Y, Cote L, Williams JBW. Altered serotonin metabolism in depressed patients with Parkinson's disease. *Neurology* 1984; 34: 642-6.
- Mayeux R, Stern Y, Williams JBW. Clinical and biochemical features of depression in Parkinson's disease. *Am J Psychiatry* 1986; 143: 756-9.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 3 ed. Revised. Washington DC: American Psychiatric Association; 1987.
- Schiffner RB, Kurlan R, Rubin A, Boer S. Parkinson's disease and depression: evidence for an atypical affective disorder. *Am J Psychiatry* 1988; 145: 1020-2.
- Keenan RE. The Eaton collaborative study of levodopa therapy in Parkinsonism: a summary. *Neurology* 1970; 20: 46-59.
- Langrall HM. The Roche collaborative study of levodopa. 2nd Roche Symposium on Levodopa. Nutley, NJ; 1970.
- Goodwin FK. Psychiatric side effects of levodopa in man. *JAMA* 1971; 218: 1915-20.
- Nissenbaum H, Quinn NP, Brown RG, Toone B, Gotham AM, Marsden CD. Mood swings associated with the 'on-off' phenomenon in Parkinson's disease. *Psychol Med* 1987; 17: 899-904.
- O'Brien CP, Digiacomo JN, Fahn S, Schwarz GA. Mental effects of high-dosage levodopa. *Arch Gen Psychiatry* 1971; 24: 61-4.
- Raft D, Newman M, Spencer R. Suicide on levodopa. *South Med J* 1972; 65: 312.
- Cherington M. Parkinsonism, L-dopa and mental depression. *J Am Geriatr Soc* 1970; 18: 513-6.
- Cummings JL. Behavioural complications of drug treatment of Parkinson's disease. *J Am Geriatr Soc* 1991; 39: 708-16.
- Molina JA, Sainz-Artiga MJ, Fraile A, Jiménez-Jiménez FJ, Villanueva C, Orti-Pareja M, et al. Pathologic gambling in Parkinson's disease: a behavioural manifestation of pharmacological treatment. *Mov Disord* 2000; 15: 869-72.
- Gschwandtner U, Aston J, Reneaud S, Fuhr P. Pathologic gambling in patients with Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 2001; 24: 170-2.
- Celesia GC, Wananaker WM. Psychiatric disturbances in Parkinson's disease. *Dis Nerv Syst* 1972; 33: 577-83.
- Hubble JP. Management of behavioural symptoms in Parkinson's disease. In Koller WC, Paulson G, eds. *Therapy of Parkinson's disease*. New York: Marcel Dekker; 1995. p. 501-11.
- Kalat JW. *Biological psychology*. Belmont, LA: Wadsworth Publishing; 1988.
- Lieberman A. Managing the neuropsychiatric symptoms of Parkinson's disease. *Neurology* 1998; 50 (Suppl 6): 33-8.
- Waters CH. Managing the late complications of Parkinson's disease. *Neurology* 1997; 49 (Suppl): 49-57.
- Wolters EC. Psychiatric complications in the treatment of Parkinson's

- disease. In Calne D, Calne S, eds. Parkinson's disease. Advances in Neurology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 385-93.
37. Kuzuhara S. Drug-induced psychotic symptoms in Parkinson's disease. Problems, management and dilemma. *J Neurol* 2001; 248 (Suppl 3): 28-31.
 38. Wolters EC. Psychiatric complications in the treatment of Parkinson's disease. *Adv Neurol* 2001; 86: 385-93.
 39. Arnulf I, Bonnet AM, Damier P, Bejjani BP, Seilhean D, Derenne JP, et al. Hallucinations, REM sleep and Parkinson's disease. *Neurology* 2000; 55: 281-8.
 40. Cummings JL. Neuropsychiatric complications of drug treatment of Parkinson's disease. In Huber SJ, Cummings JL, eds. Parkinson's disease. Neurobehavioral aspects. New York: Oxford University Press; 1992. p. 313-27.
 41. Goetz CG, Stebbins GT. Risk factor for nursing home placement in advanced Parkinson's disease. *Neurology* 1993; 43: 2227-9.
 42. Goetz CG, Stebbins GT. Mortality and hallucinations in nursing home patients with advanced Parkinson's disease. *Neurology* 1995; 45: 669-71.
 43. Melamed E, Friedberg G, Zoldan J. Psychosis. Impact on the patient and family. *Neurology* 1999; 52 (Suppl): 16.
 44. Burguera JA, García-Reboll L, Martínez-Agullo E. Disfunción sexual en la enfermedad de Parkinson. *Neurología* 1994; 9: 178-81.
 45. Quinn N, Lang AE. Dopa dose-dependent sexual deviation. *Br J Psychiatry* 1983; 142: 296-8.
 46. Frucht S, Rogers JD, Greene PE, Gordon MF, Fahn S. Falling asleep at the wheel: motor vehicle mishaps in persons taking pramipexole and ropinirole. *Neurology* 1999; 52: 1908-10.
 47. Arnulf MD, Konofal E, Merino-Andreu M, Houeto JL, Mesnage V, Welter ML, et al. Parkinson's disease and sleepiness. An integral part of PD. *Neurology* 2002; 58: 1019-24.
 48. Schenk C, Bundlie SR, Mahowald MW. Delayed emergence of a parkinsonian disorder in 38% of 29 older men initially diagnosed with idiopathic REM behavior disorder. *Neurology* 1996; 46: 388-93.
 49. Tandberg E, Larsen JP, Karlsen K. Excessive daytime sleepiness and sleep benefit in Parkinson's disease: a community-based study. *Mov Disord* 1999; 14: 992-27.
 50. Dubois B, Danze F, Pillon B, Cusimono G, L'hermitte F, Agid Y. Cholinergic-dependent cognitive deficits in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1987; 22: 26-30.
 51. Brown RG, MacCarty B, Gothan AM, Der GJ, Marsden CD. Depression and disability in Parkinson's disease: a follow-up of 132 cases. *Psychol Med* 1988; 18: 49-55.
 52. Tröster AI, Paolo AM, Lyons KE, Glatt SL, Hubble JP, Koller WC. The influence of depression on cognition in Parkinson's disease: a pattern of impairment distinguishable from Alzheimer's disease. *Neurology* 1995; 45: 672-6.
 53. Olanow CW, Watts RL, Koller WC. An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease. *Neurology* 2001; 56 (Suppl): 1-88.
 54. Steur EN. Increase of Parkinson disability after fluoxetine medication. *Neurology* 1993; 43: 211-3.
 55. Leo RJ. Movement disorders associated with the serotonin selective reuptake inhibitors. *J Clin Psychol* 1996; 57: 449-54.
 56. Suchowersky O, De Vries JD. Interaction of fluoxetine and selegiline [letter]. *Can J Psychiatry* 1990; 35: 571-2.
 57. Corrigan MH, Denahan AQ, Wright CE, Ragual RJ, Evans DL. Comparison of pramipexole, fluoxetine, and placebo in patients with major depression. *Depress Anxiety* 2000; 11: 58-65.
 58. Douyon R, Serby M, Klutcho B, Rotrosen J. ECT and Parkinson's disease revisited: a 'naturalist' study. *Am J Psychiatry* 1989; 144: 1451-5.
 59. Faber R, Trimble MR. Electroconvulsive therapy in Parkinson's disease and other movement disorders. *Mov Disord* 1991; 6: 293-303.
 60. Friedman JH. The management of levodopa psychosis. *Clin Neuropharmacol* 1991; 14: 283-95.
 61. Friedman JH, Factor SA. Atypical antipsychotics in the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2000; 15: 201-11.
 62. Pfeifer RF, Kang J, Graber B, Hofman R, Wilson J. Clozapine for psychosis in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1990; 5: 239-42.
 63. Meltzer HY, Matsubara S, Lee JC. Classification of tydospamine D1, D2 and serotonin2 pK1 values. *J Pharmacol Exp Ther* 1989; 251: 238-46.
 64. Sokoloff P, Schwart JC. Novel dopamine receptors half a decade later. *Trends Pharmacol Sci* 1995; 16: 270-5.
 65. Rugeri S, De Pandis MF, Bonamartini A, Vacca L, Stocchi F. Low dose of clozapine in the treatment of dopaminergic psychosis in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 1997; 20: 204-9.
 66. Krupp P, Barnes P. Clozapine-associated agranulocytosis: risk an aetiology. *Br J Psychiatry* 1992; 160: 38-40.
 67. Joseph G, Smith JD. HLA-B38 and clozapine-induced agranulocytosis. *Ann Intern Med* 1992; 116: 605.
 68. Wolters EC, Jansen EN, Tuynman-Qa HG, Bergmans PL. Olanzapine in the treatment of dopaminomimetic psychosis in patients with Parkinson's disease. *Neurology* 1996; 47: 1085-7.
 69. Friedman JH. Olanzapine in the treatment of dopaminomimetic psychosis in patients with Parkinson's disease. *Neurology* 1998; 50: 1195-6.
 70. Álvarez M, Chacón J, Grande MA, Gamero MA, Pérez M, Ruiz JL. Treatment of dopaminergic psychosis with olanzapine. Uses and secondary effects. *Mov Disord* 2000; 15 (Suppl 3): 124-5.
 71. Chacón JR, Durán E, Durán JA, Álvarez M. Utilidad de la olanzapina en la psicosis inducida por levodopa en pacientes parkinsonianos. *Neurología* 2002; 17: 7-11.
 72. Juncos JL, Evatt ML, Jewart D. Long-term effects of quetiapina fumarate in Parkinsonism complicated by psychosis. *Neurology* 1988; (Suppl 4): 70-1.
 73. Fernández HH, Friedman JH, Jacques C, Rosenfeld M. Quetiapine for the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1999; 14: 484-7.
 74. Zoldan J, Friedberg G, Livneh M, Melamed E. Psychosis in advanced Parkinson's disease: treatment with ondasetron, a 5-HT3 receptor antagonist. *Neurology* 1995; 45: 1305-8.
 75. Eichhorn TE, Brunt E, Oertel WH. Ondasetron treatment of L-dopa-induced psychosis. *Neurology* 1996; 47: 1608-9.
 76. For B, Lynch TC, Greene P. Risperidone in Parkinson's disease. *Lancet* 1994; 344: 681.
 77. Rosebush PI, Mazurek MF. Extrapyramidal side effects of risperidone. *Neurology* 1997; 48 (Suppl): 325.
 78. Rich SS, Friedman JH, Ott BR. Risperidone versus clozapine in the treatment of psychosis in six patients with Parkinson's disease and other aknetic-rigid syndromes. *J Clin Psychol* 1995; 56: 556-9.
 79. Poewe W. Psychosis in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003; 18 (Suppl 6): S80-7.

COMPLICACIONES PSIQUIÁTRICAS DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON: CLÍNICA Y TRATAMIENTO

Resumen. Introducción y desarrollo. Las manifestaciones psiquiátricas son relativamente frecuentes en la enfermedad de Parkinson, con una frecuencia que varía entre el 10 y el 50% según las distintas publicaciones. Generalmente, se producen después de varios años de tratamiento. Pueden ser manifestaciones derivadas de la propia enfermedad o relacionadas con el tratamiento empleado. Estas complicaciones varían, e incluyen trastornos de ansiedad, afectivos, psicóticos (alucinaciones, delirio) y otras alteraciones, como trastornos sexuales, del sueño y cognitivos. Conclusión. El tratamiento debe ser siempre individualizado. En muchos casos, debemos recurrir a la disminución o supresión de la medicación dopaminérgica, y en otros, a tratamiento con benzodiacepinas, antidepresivos y neurolepticos atípicos. [*REV NEUROL* 2004; 39: 646-50]

Palabras clave. Complicaciones psiquiátricas. Efectos secundarios. Enfermedad de Parkinson. Fármacos antiparkinsonianos.

COMPLICAÇÕES PSIQUIÁTRICAS DA DOENÇA DE PARKINSON: SINTOMAS E TRATAMENTO

Resumo. Introdução e desenvolvimento. As manifestações psiquiátricas na doença de Parkinson são relativamente frequentes, com uma variação entre 10 e 50%, segundo as distintas publicações. Geralmente surgem depois de vários anos de tratamento. Podem ser manifestações derivadas da própria doença ou relacionadas com o tratamento utilizado. Estas complicações variam e incluem perturbações de ansiedade, afetivas, psicóticas (alucinações, delírio) e outras alterações como perturbações sexuais, do sono e cognitivas. Conclusão. O tratamento deve ser sempre individualizado e em muitos casos devemos recorrer à diminuição ou supressão da medicação dopaminérgica e em outros ao tratamento com benzodiazepinas, antidepressivos e neurolepticos atípicos. [*REV NEUROL* 2004; 39: 646-50]

Palavras chave. Complicações psiquiátricas. Doença de Parkinson. Efeitos. Fármacos antiparkinsonianos.