

Alteraciones neuropsiquiátricas de pacientes con deterioro cognitivo leve y demencia asociada a la enfermedad de Parkinson

Nilton Custodio¹⁻³, Sheila Castro-Suarez⁴, Eder Herrera-Pérez^{1,5}, David Lira¹⁻³, Rosa Montesinos^{1,6}, Erik Guevara-Silva⁷, Liza Núñez del Prado⁸, Nora Rojas⁸.

RESUMEN

Los síntomas neuropsiquiátricos (SNP) son frecuentes en la enfermedad de Parkinson (EP), independientemente del estado cognitivo del paciente, pero son más frecuentes y severos en estadios avanzados de la enfermedad.

Objetivos: Conocer la frecuencia y tipo de SNP, mediante la aplicación de una escala de medición global en pacientes con EP. **Pacientes y métodos:** Prospectivamente se formaron tres grupos: 22 pacientes con diagnóstico de EP cognitivamente normales (EP-CN), 18 pacientes con deterioro cognitivo leve asociado a EP (EP-DCL), y 23 pacientes con demencia asociada a EP (DEP). Siguiendo un ordenado protocolo, los individuos fueron sometidos a evaluaciones sucesivas de cribado, diagnóstico y tipo de deterioro cognitivo, luego de los cuales, fueron evaluados mediante el *Neuropsychiatric Inventory* (NPI). **Resultados:** Los síntomas más comunes en pacientes con EP-CN y EP-DCL, fueron: depresión (68,1 % y 66,6 % respectivamente), ansiedad (63,6 % y 66,6 % respectivamente) y apatía (45,5 % y 55,5 % respectivamente); mientras que en pacientes con DEP, los síntomas más comunes fueron: ansiedad (60,9 %), problemas del sueño (52,2 %) y apatía (47,8 %). **Conclusiones:** Depresión, apatía y ansiedad son los tres síntomas más comúnmente reportados en pacientes con EP-CN, EP-DCL y DEP, con prevalencias para cada síntoma de aproximadamente 50 % de todos los casos (con excepción de depresión en DEP, presente en menos de la mitad de pacientes). Nuestro estudio llama la atención para analizar todo el espectro de las características conductuales en EP desde estadios tempranos.

Palabras clave: Cognición. Demencia. Enfermedad de Parkinson. Síntomas neuropsiquiátricos.

1. Unidad de Diagnóstico de Deterioro Cognitivo y Prevención de Demencia. Clínica Internacional. Lima, Perú.
2. Unidad de Investigación. Clínica Internacional. Lima, Perú.
3. Servicio de Neurología. Clínica Internacional. Lima, Perú.
4. Servicio de Neurología de la Conducta. Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas. Lima, Perú.
5. Unidad de Proyectos de Investigación. Instituto de Salud del Niño. Lima, Perú.
6. Servicio de Medicina de Rehabilitación. Clínica Internacional. Lima, Perú.
7. Departamento de Medicina. Hospital San Juan de Lurigancho. Lima, Perú.
8. Servicio de Neurología. Clínica Maison de Santé. Lima, Perú.

Cómo citar el artículo: Custodio N, Castro-Suarez S, Herrera-Pérez E, Lira D, Montesinos R, Guevara-Silva E, Núñez L, Rojas N. Alteraciones neuro-psiquiátricas de pacientes con deterioro cognitivo leve y demencia asociada a la enfermedad de Parkinson. *Interciencia*. 2013;4(3): 105-112.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Parkinson (EP) es un desorden neurodegenerativo caracterizado por síntomas motores como la bradicinesia, rigidez, inestabilidad postural y temblor, pero además presenta síntomas no motores, que incluyen trastornos de las funciones sensoriales, autonómicas, del sueño, cognitivas y de la conducta¹. Se ha planteado que el espectro clínico del deterioro cognitivo en pacientes con EP parece ser un *continuum* que puede ir desde el discreto compromiso restringido a dominios cognitivos específicos, pasando por el deterioro cognitivo leve (DCL) sin demencia (EP-DCL), hasta una franca demencia en los estadios finales (DEP)². En ese sentido, un gran porcentaje de pacientes desarrollará síntomas neuropsiquiátricos (SNP)^{3,4} — independientemente del compromiso de las funciones cognitivas— que contribuirán a disminuir su calidad de vida y a incrementar la carga de su cuidador. La depresión es frecuente, puede alcanzar prevalencias de hasta 40 %, y puede incluir apatía, ansiedad, escasa motivación y/o quejas motoras inespecíficas⁵. No está claro si la depresión es reactiva al diagnóstico de EP, a las limitaciones del movimiento, la pérdida de la independencia, o si es una condición clínica distinta —resultado de la neurodegeneración dopaminérgica y/o no dopaminérgica que ocurre en la EP⁶—. Los síntomas psicóticos pueden alcanzar prevalencias del 21 al 46 %, y pueden ser tan leves (sueños vívidos, ilusiones visuales e ideas de presencia) como severos (ideación paranoide, alucinaciones visuales, alucinaciones auditivas, falsas identificaciones)⁷. Las alucinaciones son cuatro veces más comunes en individuos con DEP, que en pacientes con EP sin demencia. Fenomenológicamente, los síntomas psicóticos de la DEP son indistinguibles de los de la demencia con cuerpos de Lewy, pero su incidencia es mucho mayor en esta última^{7,8}. Las alucinaciones son predominantemente visuales, y pueden ser también auditivas o táctiles, en cuyo caso, usualmente coexisten con las primeras. Las alucinaciones generalmente involucran a personas o animales, y pueden o no, perturbar la tranquilidad del paciente³. Las delusiones pueden involucrar la creencia de la infidelidad sexual del cónyuge, y suele ser muy estresante tanto para el paciente como para los cuidadores. Por otro lado,

los SNP pueden también ser desencadenados por cambios en el tratamiento de síntomas motores con drogas antiparkinsonianas, no obstante, la relación causa-efecto aún no ha sido establecida. De hecho, las variaciones de los niveles plasmáticos pico-dosis de levodopa, no parecen ser un desencadenante directo⁹. En ese sentido, los inhibidores de la catecolomethyltransferasa que prolongan la duración de acción de levodopa, son los que menos probabilidad tienen de agravar los síntomas psicóticos, comparados con otras drogas antiparkinsonianas. Muchos estudios de agonistas de dopamina reportan efectos adversos como alucinaciones, sin embargo, no existen comparaciones directas de los agonistas para evaluar si estas aparentes diferencias son significativas^{10,11}. Con la finalidad de conocer la frecuencia y tipo de SNP, así como los resultados de la aplicación de una escala de medición global en pacientes con EP-CN, EP-DCL y DEP, planteamos el presente estudio de investigación en la Unidad de diagnóstico de deterioro cognitivo y prevención de demencia de la Clínica Internacional.

PACIENTES Y MÉTODOS

Participantes: Se diseñó un estudio descriptivo comparativo que incluyó a 63 individuos seleccionados de forma abierta, que acudieron a la Unidad de diagnóstico de deterioro cognitivo y prevención de demencia de la Clínica Internacional, entre enero de 2008 y diciembre de 2012. Se estudió a los siguientes grupos: 22 individuos con diagnóstico de EP-CN, 18 con EP-DCL, y 23 con DEP, según severidad de síntomas de demencia, basados en la escala *Clinical Dementia Rating* (CDR)¹². Los criterios de inclusión de este estudio fueron: individuos de ambos sexos, mayores de 50 años de edad, diagnosticados de EP de acuerdo a los criterios clínicos de la *United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank*¹³, el estadio de la EP fue establecido según la escala de Hoehn-Yahr¹⁴, y para los pacientes con diagnóstico de demencia nos basamos en los criterios de la cuarta edición del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-IV)¹⁵, con un inicio de los síntomas cognitivos de por lo menos un año después del diagnóstico de EP. Los pacientes fueron tratados a criterio de los neurólogos del estudio, con levodopa y/o pramipexole, para el

manejo de los síntomas motores, y con neurolépticos, antidepresivos y/o benzodiacepinas para los SNP. Los criterios de exclusión fueron: individuos con dificultad para realizar las pruebas cognitivas debido a problemas auditivos, visuales u otros problemas físicos que pudieran interferir con su desempeño, individuos no hispanohablantes, con bajo nivel de instrucción (definido como aquellos con menos de cuatro años de educación), con puntaje mayor a 4 en los criterios del índice modificado de Hachinski, con patología cerebro-vascular concomitante, con antecedentes de adicción o abuso de sustancias, e individuos con deterioro cognitivo explicado por otras causas, tales como hipotiroidismo, deficiencia de vitamina B12, hepatopatía, nefropatía crónica, neuro-infecciones (infección asociada a VIH, sífilis), traumatismo cráneo encefálico severo, hematoma subdural, entre otras.

Todos los participantes y sus cuidadores (según fuera el caso) firmaron un consentimiento informado de acuerdo con las guías éticas para investigación con sujetos humanos. El protocolo de estudio fue aprobado por la Unidad de Investigación de la Clínica Internacional y el Comité de Ética de la Universidad San Martín de Porres.

Evaluación clínica y neuropsicológica: los individuos con EP fueron sometidos a evaluaciones sucesivas de cribado, diagnóstico de demencia y tipo de demencia. Durante la fase de cribado, los individuos recibieron una evaluación clínica integral y rindieron pruebas cognitivas breves, que incluyeron: *Mini Mental State Examination* (MMSE)¹⁶, prueba de dibujo de reloj-versión de Manos (PDR-M)¹⁷ y *Pfeffer Functional Activities Questionnaire* (PFAQ)¹⁸. Los individuos que tuvieron puntajes por debajo de lo establecido para este protocolo de investigación, por lo menos en una de las pruebas de cribado, fueron sometidos a una segunda evaluación, en la cual se realizó un segundo MMSE y PDR-M por un evaluador distinto al que realizó la fase de cribado. El punto de corte en el MMSE, para sospecha de demencia, fue ajustado según años de educación: 27 para individuos con más de 7 años de educación, 23 para aquellos con 4 a 7 años de educación, 22 para aquellos con 1 a 3 años de educación, y 18 para los iletrados. La PDR-M evalúa la capacidad del individuo para poner sobre un círculo dibujado, los números del 1 al 12, tal como van en un reloj, y luego evalúa la

dirección y proporcionalidad de las manecillas del reloj al intentar plasmar las 11:10 horas. El puntaje máximo es 10, y en individuos peruanos el puntaje menor a 7, indica compromiso cognitivo¹⁷. El PFAQ incluye 11 preguntas acerca de las actividades de la vida diaria, con rangos de puntaje de 0 a 3 según la severidad de la discapacidad para cada actividad. El puntaje máximo es 33, y el puntaje mayor de 5 indica compromiso funcional¹⁸. Los individuos que confirmaron deterioro cognitivo en las segundas pruebas, fueron sometidos a exámenes sanguíneos como niveles de hemoglobina, glucosa, úrea, creatinina, pruebas de función hepática (TGO y TGP), niveles séricos de albúmina y globulina, dosaje de vitamina B12 y ácido fólico, descarte de sífilis (VDRL), descarte de infección por VIH (Elisa VIH), perfil tiroideo (T3, T4 y TSH), niveles de electrolitos séricos (sodio, potasio y cloro), así como tomografía cerebral y/o resonancia magnética cerebral, evaluación de síntomas depresivos (*Beck Depression Inventory*, BDI-II) para descartar deterioro cognitivo asociado a depresión, y se aplicó la adaptación peruana del *Addenbrooke's Cognitive examination* (ACE)¹⁹ y la escala CDR¹². En la última fase, y con los resultados de los exámenes hematológicos, imágenes cerebrales e informe neuropsicológico, se realizó el diagnóstico por tipo de demencia, mediante consenso entre neurólogos y neuropsicólogos del equipo. Los pacientes con pruebas de cribado normales, fueron evaluados con una prueba neuro-psicológica estándar, para discriminar entre pacientes con EP-CN y pacientes con EP-DCL. La batería neuropsicológica estaba conformada por las siguientes pruebas: *Logical Memory Subtest del Weschler Memory Scale* revisado para memoria verbal, y figura compleja de Rey para memoria viso-espacial. Para funciones ejecutivas, evaluamos categorización con el *Wisconsin Card Sorting Test* (WCST), dígitos hacia delante para el span de atención, *Trail Making Test* (TMT) A y B para atención alternada, test de colores y palabras de *Stroop* para inhibición, dígitos hacia atrás para memoria de trabajo y fluencia verbal para planificación de material verbal. Para evaluar lenguaje, usamos fluencia semántica y test de denominación de Boston; mientras que para las habilidades viso-perceptuales empleamos copia de dibujos de Strub y Black y test de cubos del WAIS-III. La batería neuropsiquiátrica estuvo constituida por el *Neuropsychiatric Inventory*²⁰ (NPI) de 12 ítems. En los casos del test de colores y palabras de Stroop y el TMT A y B, los valores fueron ajustados para minimizar un

posible efecto del enlentecimiento motor del paciente con EP.

Análisis de datos: Los pacientes con diagnóstico de EP fueron divididos en tres grupos según la evaluación clínica, neurológica y neuropsicológica:

Pacientes con enfermedad de Parkinson cognitivamente normales (EP-CN): fueron los pacientes con diagnóstico de EP y evaluación neuropsicológica normal.

Pacientes con deterioro cognitivo leve asociado a enfermedad de Parkinson (EP-DCL): pacientes con EP y quejas cognitivas inespecíficas referidas por el paciente o sus familiares, o reporte de una relativa declinación en la función cognitiva durante el último año —ya sea por el paciente o un cuidador, y corroborado por la evaluación neuropsicológica— con ausencia de demencia y de alteraciones en las actividades de la vida diaria.

Pacientes con demencia asociada a enfermedad de Parkinson (DEP): Incluye a los pacientes con EP y demencia según criterios de DSM-IV, cuya demencia empezó un año después del inicio de los síntomas motores de la EP y sin características de demencia con cuerpos de Lewy.

Los SNP fueron evaluados según NPI²⁰, e incluye 12 síntomas: delirios, alucinaciones, agitación/agresividad, depresión/disforia, ansiedad, euforia, apatía, desinhibición, irritabilidad, conducta motora aberrante, cambios en el ritmo del sueño y cambios en el apetito. La presencia o ausencia de cada SNP

se evaluó asignando el valor «1» a la presencia de un síntoma y «0» a su ausencia. En seguida, los síntomas fueron evaluados tanto en severidad (rango de 0 a 3), como en frecuencia (rango de 0 a 4). Finalmente un puntaje de intensidad fue calculado al multiplicar los puntajes de severidad y frecuencia (rango de 0 a 12 para cada SNP). El puntaje total del NPI se obtuvo al sumar los 12 puntajes de intensidad (rango de 0 a 144).

Las variables demográficas fueron comparadas entre los tres grupos utilizando análisis de varianza (ANOVA) de una vía con comparaciones *post hoc* de Bonferroni cuando fuera necesario. Para aquellas variables categóricas (por ejemplo, el género), las proporciones fueron comparadas utilizando la prueba de Chi-cuadrado. Para evaluar los SNP, utilizamos medidas de tendencia central, mediante la puntuación promedio de cada ítem individual de todos los pacientes, de aquellos pacientes que mostraron por lo menos algún SNP y la proporción de aquellos que obtuvieron una puntuación mayor o igual a 4 en cada ítem del NPI.

RESULTADOS

En esta muestra de pacientes con EP no encontramos diferencias estadísticamente significativas respecto a edad, género, años de educación, duración de la EP expresada en años, y rendimiento en el inventario de depresión (Test T, $p = 0,55$; $p = 0,43$; $p = 0,58$; $p = 0,08$; $p = 0,17$; respectivamente), aunque existe una ligera tendencia de mayor número de años de enfermedad en los pacientes con DEP. El rendimiento de ACE en EP-DCL ($p < 0,001$) y DEP ($p < 0,001$) es significativamente menor, respecto del grupo de pacientes con EP-

Tabla 1. Características demográficas de pacientes con enfermedad de Parkinson según nivel de deterioro cognitivo (EP-CN, EP-DCL y DEP).

	EP-CN n = 22	EP-DCL n = 18	DEP N = 23	P
Edad	63,9 (6,3)	70,6 (8,2)	71,4 (7,1)	NS
Género (F:M)	7:15	7:11	8:15	NS
Educación (en años)	10,9 (2,5)	10,1 (2,4)	10,3 (2,6)	NS
Duración EP (en años)	6,2 (3,4)	6,4 (2,7)	8,8 (5,9)	NS
Hoehn-Yahr	1,8 (0,6)	2,1 (0,4)	2,6 (0,3)	< 0,01*
BDI-II	12,3 (2,7)	11,5 (4,3)	12,2 (6,7)	NS
ACE	91,9 (3,3)	84,3 (4,1)	74,9 (4,6)	< 0,001 [†]

* EP-CN vs. DEP $p < 0,01$ [†] EP-DCL vs. DEP $p < 0,01$

BDI-II: Beck Depression Inventory–version II, MMSE: Mini Mental State Examination, ACE: Addenbroke's Cognitive Examination.

Los resultados entre paréntesis corresponden a la desviación estándar (DS).

Tabla 2. Puntuación promedio de los ítems del Neuropsychiatric Inventory (NPI) en todos los pacientes con enfermedad de Parkinson, según nivel de deterioro cognitivo y pacientes que muestran síntomas.

Ítem NPI	EP-CN (n = 22)			EP-DCL (n = 18)			DEP (n = 23)		
	Todos	Pacientes con SNP		Todos	Pacientes con SNP		Todos	Pacientes con SNP	
	Puntos en NPI	Puntos en NPI	Porcentaje con NPI $\geq$ 4	Puntos en NPI	Puntos en NPI	Porcentaje con NPI $\geq$ 4	Puntos en NPI	Puntos NPI	Porcentaje con NPI $\geq$ 4
	media (DS)	media (DS)	N (% total)	media (DS)	media (DS)	N (% total)	media (DS)	media (DS)	N (% total)
Delusiones	0,43 (1,38)	3,36 (2,79)	2 (9,1)	1,25 (1,27)	2,45 (2,13)	4 (22,2)	1,98 (3,56)	4,96 (3,74)	6 (26,1)
Alucinaciones	0,48 (1,53)	2,90 (2,38)	2 (9,1)	0,87 (1,45)	2,06 (1,98)	3 (16,6)	1,99 (3,12)	3,93 (3,42)	5 (21,7)
Agitación/agresividad	0,58 (1,52)	2,54 (2,27)	1 (4,5)	0,67 (1,58)	2,24 (2,18)	4 (22,2)	1,31 (2,23)	2,98 (2,48)	3 (13)
Depresión/disforia	2,37 (2,65)	3,46 (2,63)	7 (31,8)	2,59 (2,08)	2,17 (2,34)	3 (16,6)	1,56 (2,56)	3,16 (2,88)	4 (17,4)
Ansiedad	2,23 (2,49)	3,25 (2,56)	6 (27,3)	2,81 (2,12)	3,96 (2,71)	6 (33,3)	1,83 (2,71)	3,17 (2,79)	5 (21,7)
Euforia	0,24 (1,11)	2,25 (2,38)	1 (4,5)	0,28 (1,23)	2,23 (2,16)	3 (16,6)	0,18 (0,68)	1,51 (1,1)	1 (4,3)
Apatía	1,41 (2,10)	2,91 (2,49)	4 (18,2)	1,98 (1,89)	3,56 (2,54)	7 (38,9)	2,58 (3,59)	4,77 (3,49)	8 (34,8)
Desinhibición	0,25 (0,93)	2,12 (1,98)	2 (9,1)	0,57 (1,12)	2,28 (1,76)	3 (16,6)	0,46 (1,23)	2,46 (2,1)	1 (4,3)
Irritabilidad	1,12 (1,79)	2,42 (1,12)	4 (18,2)	1,25 (1,68)	3,81 (2,37)	5 (27,8)	1,42 (2,47)	3,53 (2,96)	3 (13)
Conducta motora aberrante	0,28 (1,27)	2,78 (2,48)	1 (4,5)	0,75 (1,43)	2,16 (1,76)	3 (16,6)	1,32 (2,48)	3,56 (3,8)	4 (17,4)
Problemas de sueño	1,34 (0,98)	3,16 (2,45)	2 (9,1)	1,45 (1,16)	3,16 (1,76)	6 (33,3)	2,56 (3,67)	4,87 (3,71)	8 (34,8)
Problemas de apetito	0,47 (0,36)	2,56 (1,89)	2 (9,1)	1,21 (0,76)	2,68 (1,94)	4 (22,2)	1,97 (3,84)	4,14 (3,88)	6 (26,1)
NPI TOTAL	9,64 (9,36)	11,24 (10,43)	14 (63,6)	12,13 (10,76)	14,35 (11,56)	13 (72,2)	19,35 (20,43)	21,42 (20,54)	17 (73,9)

CN. Si bien es cierto, existe una tendencia en el mejor rendimiento en ACE a favor del grupo EP-CN, respecto del grupo EP-DCL, esta no alcanza diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,09$). De la misma manera, el grupo EP-DCL rinde mejor en ACE, cuando se compara con el grupo DEP ($p < 0,001$) (ver tabla 1). La duración promedio del diagnóstico de EP en el grupo de pacientes con DEP fue años, con el cuartil inferior en cuatro años y el cuartil superior en doce años. Solo un paciente del grupo DEP se encontraba en estadio I de Hoehn-Yahr, mientras que ocho pacientes se encontraron en estadio II, once pacientes en estadio III, y tres pacientes en el estadio IV. Independientemente del estado cognitivo, levodopa (en una dosis diaria promedio de $573,5 \pm 261,6$ mg) fue usado en el 85,5 % de pacientes de esta muestra, mientras que el agonista

dopaminérgico (pramipexole) fue usado en el 27,6 %, los neurolepticos en el 19,8 %, antidepresivos en el 8,5 % y benzodiazepinas en el 24,8 % de la muestra total de pacientes con EP.

En la tabla 2 se muestra la puntuación promedio de cada ítem individual de todos los pacientes con EP-CN, de aquellos pacientes que mostraron por lo menos algún SNP ($n = 18$; 81,8 %) y la proporción de aquellos que obtuvieron una puntuación mayor o igual a 4 en cada ítem del NPI (63,6 %). La puntuación promedio y la desviación estándar (DS) del NPI de todos los pacientes del grupo EP-CN fue $9,64 \pm 9,36$, respectivamente. Los síntomas más comunes fueron depresión ($n = 15$; 68,1 %) y ansiedad ($n = 14$; 63,6 %), seguido por apatía ($n = 10$; 45,5 %) e irritabilidad

Tabla 3. Proporción de pacientes con SNP en pacientes con DEP.

Síntoma neuropsiquiátrico	N	%
Delusiones	5	21,7
Alucinaciones	8	34,7
Agitación/agresividad	10	43,5
Depresión/disforia	4	17,4
Ansiedad	14	60,9
Euforia	3	13,0
Apatía	11	47,8
Desinhibición	4	17,4
Irritabilidad	9	39,1
Conducta motora aberrante	8	34,7
Problemas de sueño	12	52,2
Problemas de apetito	8	34,7

($n = 9$; 40,9 %). El 77,7 % de aquellos que presentaron al menos un SNP (representando el 63,6 % del grupo total), tuvieron al menos un síntoma con puntuación mayor o igual a 4. Entre estos pacientes, la puntuación más alta correspondió a depresión ($3,46 \pm 2,63$) y delusiones ($3,36 \pm 2,79$), seguido por ansiedad ($3,25 \pm 2,56$) y apatía ($2,91 \pm 2,49$).

En EP-DCL el porcentaje de pacientes que al menos presentó un SNP fue de 83,3 % (15 individuos), mientras que el de pacientes que obtuvieron una puntuación mayor o igual a 4 en por lo menos un ítem del NPI, fue de 72,2 %. La puntuación promedio y la desviación estándar del NPI de todos los pacientes con EP-DCL fue de $12,13 \pm 10,76$, respectivamente. Los síntomas más comunes fueron: ansiedad ($n = 12$; 66,6 %), depresión ($n = 12$; 66,6 %) y apatía ($n = 10$; 55,5 %). Entre los pacientes que presentaron al menos un SNP y un síntoma con puntuación mayor o igual a 4, las puntuaciones más altas se obtuvieron en los ítems de ansiedad ($3,96 \pm 2,71$), apatía ($3,56 \pm 2,54$), irritabilidad ($3,21 \pm 2,37$) y problemas de sueño ($3,16 \pm 1,76$).

La mayoría de pacientes del grupo DEP ($n = 21$; 91,3 %) presentó al menos un SNP, mientras que el porcentaje de pacientes que obtuvo una puntuación mayor o igual a 4 en por lo menos un ítem del NPI, fue de 73,9 %. La puntuación promedio y la desviación estándar del NPI de todos los pacientes del grupo DEP fue $19,35 \pm 20,43$ (DS). Los síntomas más comunes fueron la ansiedad ($n = 14$; 60,9 %), problemas del sueño ($n = 12$; 52,2 %) y apatía ($n = 11$; 47,8 %), mientras que los menos comunes fueron: euforia ($n = 3$; 13,0 %) y desinhibición ($n = 4$; 17,4 %) (ver tabla 3). Entre los pacientes con

SNP y por lo menos un síntoma con puntuación mayor o igual a 4, las puntuaciones más altas fueron obtenidas en los ítems de delusiones ($4,96 \pm 3,74$), apatía ($4,77 \pm 3,49$), problemas de sueño ($4,87 \pm 3,71$) y problemas en el apetito ($4,14 \pm 3,28$).

DISCUSIÓN

No obstante ser un estudio de corte transversal, nuestra investigación refleja los hallazgos previos sobre frecuencia y tipo de SNP en pacientes con EP, en los cuales se ha demostrado la elevada frecuencia de este tipo de sintomatología - tanto en pacientes con EP-CN^{21,22} como en pacientes con DEP^{3,4} - sugiriendo que su existencia y mayor severidad en la DEP está principalmente asociada con la progresión de la enfermedad²¹. En pacientes con EP-CN, la frecuencia de algún SNP fue de 81,8 %, con una afectación moderada en el 63,6 %; menor a la encontrada en un estudio de Kulisevsky de la Universidad de Barcelona (87 % y 65 %, respectivamente)²¹ y de Aarsland de la Universidad de Stavanger (89 % de pacientes tenía al menos un SNP)²³, pero mayor a la encontrada en el estudio basado en población en el Cache County Study²⁴. En este grupo de pacientes, depresión y ansiedad fueron los síntomas más comúnmente reportados, afectando casi al 70 % de los pacientes, y la apatía estuvo presente aproximadamente en uno de cada dos pacientes. De la misma manera, la depresión ($3,46 \pm 2,63$), ansiedad ($3,25 \pm 2,56$), y delusiones ($3,36 \pm 2,79$), fueron los síntomas más severos. Sin embargo, estos síntomas mostraron una baja prevalencia y severidad - como se refleja en la puntuación total del NPI que es tres veces mayor (2,96 vs. 9,64) - hallazgos similares a los previamente reportados²¹, pero más altos que los reportados por Aarsland y colaboradores³, en donde la prevalencia puntual de algún SNP (61 %) y la puntuación promedio del NPI ($7,1 \pm 10$), fueron mucho menores que las encontradas en nuestro estudio. Estas diferencias no pueden ser explicadas por las características demográficas o clínicas de ambos estudios, pero el uso de medicación neuroléptica concomitante podría ser una alternativa. De la misma manera, el porcentaje de pacientes con al menos un SNP, y el promedio de la puntuación en el NPI en el grupo de pacientes con EP-DCL, fueron respectivamente, 83,3 % y 12,13 puntos; y en el caso de DEP, fueron 91,3 % y 19,35

puntos, mostrándose más elevados. No encontramos diferencias significativas entre las proporciones de SNP más comunes entre ambos grupos, sin embargo, se observa una tendencia donde la apatía puede ser más frecuente en pacientes con DLC-EP.

En el grupo de nuestros pacientes con DEP, la mayoría (91,3 %) presentó al menos un SNP, siendo los más frecuentes: ansiedad, problemas del sueño y apatía; hallazgos similares a los reportados por Lee²⁵ y Emre²⁶. No obstante, la frecuencia de ciertos SNP en nuestra serie de pacientes con DEP fue similar a la serie de Lee²⁵, esta fue mayor a la reportada por el estudio de Aarsland²³ en los ítems de alucinaciones (34,7 % contra 24,6 %), agitación (43,5 % contra 32,6 %), irritabilidad (39,1 % contra 29,7 %) y conducta motora aberrante (34,7 % contra 22 %). De manera similar a los hallazgos de Lee²⁵ y Kulisevsky²¹, nosotros encontramos alta prevalencia de ciertos ítems del NPI en pacientes con DEP comparados con EP-CN, respecto a problemas de sueño (52,2 % contra 22,7 %), alucinaciones (34,7 % contra 13,6 %), agitación (43,5 % contra 18,2 %), delusiones (21,7 % contra 13,6 %) y conducta motora aberrante (34,7 % contra 9,1 %). En líneas generales, muchos SNP son más comunes y severos en pacientes con DEP, si se comparan con EP-CN, excepto por la depresión y ansiedad, las cuales pueden presentarse desde estadios tempranos de la EP²¹. Además, la apatía, ansiedad y depresión son los tres síntomas más comúnmente reportados en pacientes con EP-CN, EP-DCL y DEP; con prevalencias para cada síntoma de aproximadamente 50 % de todos los casos (con excepción de depresión en DEP)²¹⁻²⁵. En ese sentido, nosotros encontramos que la frecuencia de trastornos del apetito y del sueño, evaluados según NPI, fue relativamente más elevada en pacientes con DEP comparada con estadios más tempranos de la EP, un hallazgo escasamente reportado²⁵. Pero, estudios que han comparado frecuencia de SNP en pacientes con DEP y enfermedad de Alzheimer (EA), han demostrado que la apatía, agitación, desinhibición e irritabilidad, fueron más comunes en pacientes con EA que en pacientes con DEP²⁷, y otros estudios han encontrado que la desinhibición e irritabilidad fueron más comunes en EA, y la apatía lo fue en DEP; mientras que la prevalencia de agitación fue similar en ambos grupos²⁸. Las alucinaciones fueron más frecuentes en DEP que en EA (49,6 % vs. 21 %) ^{27,28}, y por mucho

tiempo fue atribuido al tratamiento dopaminérgico²⁹, pero recientemente ha sido relacionada con el proceso degenerativo más que con el uso de la medicación^{30,31}.

Nuestro estudio está sujeto a ciertas limitaciones: primero, nuestros resultados no son representativos de la población peruana, pues esta muestra se basa en el centro de referencia, y la medición global de los SNP (según NPI) evalúa los síntomas de los últimos 30 días, y podría subestimar la prevalencia acumulada de SNP en el curso de la evolución de la EP; además, no es un estudio longitudinal, por lo tanto no podemos determinar los factores de riesgo para el desarrollo de SNP. Segundo, la influencia de la medicación sobre la cognición o SNP es difícil de evaluar en estudios de corte transversal como el nuestro. Tercero, los SNP fueron evaluados de acuerdo al reporte de los cuidadores, por lo cual algunos síntomas subjetivos o aquellos que podrían haber sido autoreportados, no se han considerado. Por último, los pacientes no fueron evaluados por un psiquiatra para poder determinar con precisión la presencia y severidad de los SNP hallados en el cuestionario.

En conclusión, el presente estudio reproduce y extiende hallazgos previos de una alta prevalencia de SNP entre pacientes con EP, y llama la atención para analizar todo el espectro de las características conductuales en EP desde estadios tempranos. El reconocimiento sistemático de la presencia y severidad de condiciones neuropsiquiátricas comórbidas en EP, puede ayudar al especialista tanto en el manejo clínico de la enfermedad como en la mejora de la calidad de vida de los pacientes y sus cuidadores.

AYUDAS O FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Ninguna.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores no reportan conflictos de interés respecto al presente manuscrito.

REFERENCIAS

- Chaudhuri KR, Yates L, Martinez-Martin P. The non-motor symptom complex of Parkinson's disease: a comprehensive assessment is essential. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2005;5:275-83.
- Aarsland D, Bronnick K, Larsen JP, Tysnes OB, Alves G. Cognitive impairment in incident, untreated Parkinson disease: the Norwegian ParkWest study. *Neurology*. 2009;72:1121-6.
- Aarsland D, Larsen JP, Lim NG, Janvin C, Karlsen K, Tandberg E, et al. Range of neuropsychiatric disturbances in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999;67:492-6.
- Emre M. Dementia associated with Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2003;2:229-37.
- Pluck GC & Brown RG. Apathy in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;73:636-42.
- Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, De Deyn PP, Clarke CE, Lang AE, et al. A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. 056 Study Group. *N Engl J Med*. 2000;342:1484-91.
- Barnes J & David AS. Visual hallucinations in Parkinson's disease: a review and phenomenological survey. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001;70:727-33.
- Aarsland D, Ballard C, Larsen JP, & McKeith I. A comparative study of psychiatric symptoms in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with and without dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2001;16:528-36.
- Nilsson FM. Psychiatric and cognitive disorders in Parkinson's disease. *Curr Opin Psychiatry*. 2004;17:197-202.
- Parkinson Study Group. Low-dose clozapine for the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 1999;340:757-63.
- Parkinson Study Group. Pramipexole v. levodopa as initial treatment for Parkinson disease: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2000;284:1931-38.
- Hughes CP, Berg L, Danzinger WL, Coben LA, Martin RL. A new clinical scale for staging of dementia. *Br J Psychiatry*. 1982;140:566-72.
- 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.
- Hoehn MM and Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology*. 1967; 17: 427-42.
- Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th ed.: DMS-IV. Washington, D.C.: American Psychiatric Association, 1994.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. «Mini-mental state»: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12:189-98.
- Custodio N, García A, Montesinos R, Lira D, Bendejú L. Validación de la prueba de dibujo de reloj-versión de Manos como prueba de cribado para detectar demencia en una población adulta mayor de Lima, Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Pública*. 2011;28(1):29-34.
- Quiroga P, Albala C, Klaasen G. Validación de un test de tamizaje para el diagnóstico de demencia asociado a edad, en Chile. *Rev Med Chile*. 2004;132:467-78.
- Custodio N, Lira D, Montesinos R, Gleichgerricht E, Manes F. Utilidad del Addenbrookes's Cognitive Examination versión en español en pacientes peruanos con enfermedad de Alzheimer y demencia frontotemporal. *Vertex Rev Arg de Psiquiat*. 2012;XXIII:165-72.
- Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. The Neuropsychiatric Inventory; Comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*. 1994;44:2308-14.
- Kulisevsky J, Pagonabarraga J, Pascual-Sedano B, García-Sánchez C, Gironell A. Prevalence and correlates of neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease without dementia. *Mov Disord*. 2008;23(13):1889-96.
- Lee AH, Weintraub D. Psychosis in Parkinson's disease without dementia: Common and comorbid with other non-motor symptoms. *Mov Disord*. 2012;27(7):858-63.
- Aarsland D, Bronnick K, Ehrh U, De Deyn PP, Tekin S, Emre M, et al. Neuropsychiatric symptoms in patients with Parkinson's disease and dementia: frequency, profile and associated care giver stress. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78:36-42.
- Lyketsos CG, Steinberg M, Tschanz JT, Norton MC, Steffens DC, Breitner JC. Mental and behavioral disturbances in dementia: findings from the Cache County Study on Memory in Aging. *Am J Psychiatry*. 2000;157:708-14.
- Lee WJ, Tsai C, Gauthier S, Wang S, Fuh JL. The association between cognitive impairment and neuropsychiatric symptoms in patients with Parkinson's disease dementia. *Int Psychogeriatr*. 2012;24:1980-97.
- Emre M, Aarsland D, Brown R, Burn DJ, Duyckaerts C, Mizuno Y, et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2007;22:1689-707.
- Aarsland D, Cummings JL and Larsen JP. Neuropsychiatric differences between Parkinson's disease with dementia and Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2001;16:184-91.
- Fuh JL, Liu CK, Mega MS, Wang SJ and Cummings JL. Behavioral disorders and caregivers' reaction in Taiwanese patients with Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr*. 2001;13:121-28.
- Factor SA, Molloy ES, Podskalny GD and Brown D. Parkinson's disease: drug-induced psychiatric states. *Advances in Neurology*. 1995;65:115-38.
- Fenelon G, Goetz CG and Karenberg A. Hallucinations in Parkinson disease in the pre-levodopa era. *Neurology*. 2006;66:93-8.
- Williams DR and Lees AJ. Visual hallucinations in the diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a retrospective autopsy study. *Lancet Neurol*. 2005;4:605-10.

Correspondencia:

Nilton Custodio

Clínica Internacional

Avenida Garcilaso de la Vega 1420. Lima, Perú.

Tel: (51 1) 619 6161 anexo: 5004

Fax: (51 1) 431 9677

Celular: (51) 992509235

E-mail: niltoncustodio@neuroconsultas.com