

Queda registrado este Título de Doctor al  
folio 41 número 116 del libro  
correspondiente.  
Sevilla, 23 JUL 2001

El Jefe del Negociado.

*[Firma manuscrita]*

T.D  
D/56

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Farmacología, Pediatría y Radiología

TESIS DOCTORAL

**EFICACIA DE LA OLANZAPINA EN LA  
PSICOSIS DOPAMINÉRGICA DE LA  
ENFERMEDAD DE PARKINSON**

Eduardo Durán Ferreras

Sevilla, 2.001

33.636

D/56



UNIVERSIDAD DE SEVILLA  
FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE  
FARMACOLOGIA, PEDIATRIA Y RADIOLOGIA  
Avda. Sánchez Pizjuán, 4  
41009 SEVILLA  
Teléfonos 954 55 17 75 - 76 - 78  
Fax 954 90 59 70



**JOSÉ ANTONIO DURÁN QUINTANA**, Profesor Titular de Farmacología del Departamento de Farmacología, Pediatría y Radiología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Sevilla

**Certifica:**

Que la Tesis Doctoral titulada **“EFICACIA DE LA OLANZAPINA EN LA PSICOSIS DOPAMINÉRGICA DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON”**, que presenta el licenciado en Medicina y Cirugía **D. Eduardo Durán Ferreras**, ha sido realizada bajo su dirección y reúne a su juicio los requisitos para su exposición y defensa pública.

Sevilla, 12 de julio de 2.001

Prof. José Antonio Durán Quintana

Eduardo Durán Ferreras



# **DEDICATORIA**

A mis padres

A Chabela

## **AGRADECIMIENTOS**

Al Prof. José Antonio Durán Quintana, por su continuo apoyo, orientación, disponibilidad y estímulo para la realización de este trabajo. Por la enseñanza diaria de la importancia del rigor en la investigación científica. Sin él, este trabajo no se hubiera podido llevar a cabo.

Al Dr. José Rafael Chacón Peña, por su generosidad, por las facilidades que me ha dado para realizar este trabajo y por transmitirme su entusiasmo y conocimientos por la enfermedad de Parkinson.

A la Dra. Mercedes Alvarez López, por su inestimable ayuda en la recogida de datos.

A los componentes del Servicio de Neurología del Hospital Universitario Virgen Macarena, por su colaboración a mi formación neurológica.

A mi hermano Alfonso, por su continua disponibilidad para la resolución de problemas informáticos.

# ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN.....	5
1. Reseña histórica de la enfermedad de Parkinson.....	6
2. Concepto y epidemiología.....	7
3. Etiología, patogenia y fisiopatología.....	9
4. Tratamiento actual .....	15
4.1 Fármacos utilizados.....	16
4.1.1. Levodopa.....	17
4.1.2. Agonistas dopaminérgicos.....	18
4.1.3. Selegilina.....	20
4.1.4. Anticolinérgicos.....	21
4.1.5. Amantadina.....	22
4.2. Manejo de la discapacidad motora parkinsoniana.....	22
4.2.1. Fluctuaciones motoras.....	23
A.Modificaciones de la levodopa.....	25
A.1. De la dosis y del intervalo de administración.....	25
A.2. Preparaciones de liberación retardada.....	26
A.3. Interacciones con las proteínas de la dieta.....	27
B.Agonistas dopaminérgicos.....	28
C. Modificadores de dopamina y de levodopa.....	30
C.1.Inhibidores de la COMT.....	30

C.2. Agonistas dopaminérgicos parenterales.....	31
C.3. Antagonistas del ac. glutámico.....	32
D. Neurocirugía.....	33
D.1. Pacientes candidatos.....	33
D.2. Dianas quirúrgicas y sus indicaciones.....	34
4.2.2. Discinesias.....	36
A. Tipos y mecanismo de producción.....	36
B. Abordaje terapéutico.....	37
4.2.3. Falta de respuesta a la levodopa.....	39
5. Reacciones adversas psiquiátricas de la levodopa.....	39
5.1. Ansiedad.....	41
5.2. Trastornos afectivos.....	43
5.3. Psicosis.....	45
5.4. Trastornos cognitivos.....	46
5.5. Otras alteraciones mentales.....	48
5.6. Fisiopatología.....	49
5.7. Tratamiento.....	53
5.7.1. De la psicosis.....	53
5.7.2. De los restantes cuadros psiquiátricos.....	56
II. PLANTEAMIENTO.....	60
III. MATERIAL Y MÉTODOS.....	65
III. I. Tablas y Anexos del Material y Métodos.....	70

IV. RESULTADOS.....	88
IV.I. Tablas y Figuras de los Resultados.....	92
V. DISCUSIÓN.....	103
VI. CONCLUSIONES.....	114
VII. RESUMEN.....	116
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	122



# **I. INTRODUCCIÓN**

## 1. Reseña histórica de la enfermedad de Parkinson

En 1817, sir James Parkinson describió de forma detallada la enfermedad que más tarde llevaría su nombre<sup>1</sup>. En su “Ensayo sobre la parálisis agitante”, la definió como “movimiento trémulo involuntario, con disminución de la fuerza muscular, en partes del cuerpo no activas e incluso cuando se sujetan; con una propensión a doblar el tronco hacia delante y a pasar de andar a correr; los sentidos y la inteligencia permanecen indemnes”. Trousseau contribuyó a la descripción clínica con los conceptos de rigidez muscular y bradicinesia, y llamó la atención sobre el deterioro intelectual y la pérdida de memoria cuando la enfermedad avanzaba<sup>2</sup>. Charcot describió la postura característica, la tendencia a la propulsión y la retropulsión, la pérdida del equilibrio y la micrografía del paciente parkinsoniano<sup>3,4</sup>.

En 1917, Von Economo describe una enfermedad epidémica en la cual, después de un periodo agudo aparecían alteraciones del movimiento<sup>5,6</sup>. Este autor describió la histopatología de un paciente en el que observó gliosis en distintas localizaciones, entre ellas la sustancia negra. Un año más tarde, Tetriakoff<sup>7</sup> comunicó la lesión de la sustancia negra en un paciente con enfermedad de Parkinson (EP). Estudios posteriores confirmaron estos hallazgos y precisaron que la afectación predominante de la sustancia negra era en la zona compacta<sup>8-15</sup>. Lewy describió unas inclusiones intracitoplásmicas hialínicas y acidófilas (cuerpos de Lewy), la lesión histológica más característica de la EP<sup>16</sup>.

En 1960 se demostró la primera evidencia de trastorno dopaminérgico en la EP. Ehringer y Hornykiewicz midieron “post mortem” las concentraciones de dopamina en varias regiones de cerebros de pacientes con clínica parkinsoniana, y las compararon con las de pacientes con corea de Huntington y con las de sujetos controles. Encontraron una marcada disminución de dicho neurotransmisor en el estriado de los pacientes con parkinsonismo<sup>17</sup>.

## 2. Concepto y epidemiología

La EP es un proceso neurodegenerativo de las neuronas monoaminérgicas del tronco cerebral, particularmente de las que contienen dopamina en la sustancia negra, cuyo resultado es una deficiencia dopaminérgica en los ganglios basales, y específicamente en el cuerpo estriado<sup>18</sup>. Se caracteriza clínicamente por la instauración insidiosa de cuatro síntomas cardinales<sup>19</sup>:

- bradicinesia: constatada clínicamente por la dificultad para iniciar los movimientos voluntarios, una vez que se inician son lentos y difíciles de mantener en la repetición. Afecta principalmente a la cara y los músculos axiales. Es el síntoma más incapacitante de la EP, pues hace difícil realizar muchos de los pequeños movimientos que se requieren en la práctica diaria (vestirse, lavarse, girarse en la cama, escribir- disminuye la calidad y el tamaño de la letra, etc.). El paciente se vuelve inexpresivo, sin mímica facial ni parpadeo, el tono de la voz disminuye y esta se hace monótona; también aparece

dificultad para tragar saliva, secundaria a la disminución de la motilidad de la musculatura bucofaringea.

- temblor: es el signo más característico. Es un temblor lento (4-6 Hz/s) que suele comenzar de forma unilateral, más a menudo en un brazo que en una pierna. Es de inicio asimétrico, aunque afecta con el tiempo al miembro contralateral. Generalmente desaparece durante el sueño, disminuye o desaparece con la acción y reaparece cuando el paciente adopta una nueva posición de reposo. Empeora con la excitación y la ansiedad. Aunque llamativo es un síntoma benigno, pues al desaparecer con la actividad es un problema social pero no incapacita.

- rigidez: se caracteriza clínicamente por una resistencia aumentada y sostenida (hipertonía) cuando se mueve pasivamente una articulación. Si se combina con el temblor aparece la característica rigidez en “rueda dentada”. Una de sus características es aumentar con el movimiento voluntario de la extremidad contralateral (signo de Froment). La rigidez tiene cierto predominio axial y contribuye a la postura típica del paciente parkinsoniano. Suele iniciarse y predominar en un lado, aumenta generalmente con las emociones y la fatiga, y disminuye con el sueño.

- alteración de la marcha y de los reflejos posturales o de enderezamiento: en estadios avanzados de la enfermedad aparece una pérdida de los reflejos de enderezamiento, que origina trastornos de la marcha y una propensión cada vez mayor a las caídas. La marcha adquiere ciertos rasgos como arrastre de los pies,

pasos cortos, y una característica aceleración con imposibilidad para detenerse si no es con algún obstáculo. Esta marcha tan típica del paciente parkinsoniano se denomina “festineante”. El giro o cambio de dirección es lento, con paradas frecuentes para intentar recuperar la postura.

- otros síntomas: existen otros signos y síntomas clínicos que pueden aparecer a lo largo de la enfermedad, como las alteraciones neuropsiquiátricas (depresión, deterioro cognitivo, o demencia), síntomas vegetativos (hipotensión ortostática, diaforesis, hipotermia, disfagia, seborrea, estreñimiento, nicturia, alteraciones sexuales), trastornos del sueño (insomnio o somnolencia excesiva diurna), disminución del parpadeo con una mayor apertura palpebral, blefaroespasma espontáneo o reflejo, reflejo glabellar inagotable, etc.

Epidemiológicamente, los estudios de prevalencia e incidencia son difíciles de realizar porque, dada la inexistencia de marcadores biológicos fiables, el diagnóstico se apoya fundamentalmente en los datos clínicos<sup>20-23</sup>. La prevalencia estimada es de 18-328/100.000 habitantes<sup>22</sup>. Actualmente, la EP afecta a más de 50.000 personas en España, siendo la segunda enfermedad neurodegenerativa más común por detrás del Alzheimer<sup>24</sup>. La incidencia de la EP en nuestro país se estima entre 4,5-16 casos/100.000 habitantes/año.

### 3. Etiología, patogenia y fisiopatología

La etiología y los mecanismos patogénicos de la EP son desconocidos, y posiblemente seguirán siéndolo durante muchos años<sup>25</sup>. En cuanto a los factores de riesgo propuestos, destacan:

- edad: la EP es infrecuente antes de los 50 años y su incidencia aumenta con la edad (desde 5 casos/100.000 habitantes/año en la población de 45-49 años a 90/100.000 en los mayores de 75 años)<sup>22</sup>, por lo que se ha sugerido una relación con el envejecimiento. Además, es conocido que el envejecer causa cambios en el sistema nigroestriado; no obstante, la EP y el envejecimiento fisiológico presentan diferencias entre sí<sup>26,27</sup>.

- sexo: es poco probable que influya para desarrollar una EP, según se deduce de distintos estudios epidemiológicos<sup>27-30</sup>.

- factores raciales: se ha sugerido el papel de la raza en el riesgo para desarrollar la EP basándose en su mayor prevalencia en Europa y Norteamérica que en Asia y África, y en las menores frecuencias y tasas de mortalidad de la enfermedad en personas negras que en blancas<sup>28,31,32</sup>. Sin embargo, estos datos pueden estar sesgados y ser debidos, por ejemplo, al mayor diagnóstico en países occidentales o a la mayor frecuencia en ellos del parkinsonismo de origen vascular, que se asocia a mayor mortalidad<sup>33</sup>.

- tóxicos y ambientes físicos: el descubrimiento del parkinsonismo por MPTP, tanto en humanos<sup>34</sup> como en animales<sup>35</sup>, estimularon la búsqueda de un posible factor etiológico ambiental. Varios estudios han sugerido la asociación entre el riesgo de padecer EP y residencia en medio rural, exposición a aguas

residuales o pesticidas, actividad laboral agrícola (pesticidas), y exposición profesional a algunos productos tóxicos industriales (madera, metales, aleaciones, productos químicos, etc.). Sin embargo, ningún tóxico ambiental ha sido demostrado como factor de riesgo común.

- infecciones: se ha sugerido la posibilidad de una relación etiológica entre infecciones virales y EP, basándose en que la encefalitis letárgica y algunas encefalitis virales pueden inducir parkinsonismo<sup>36-38</sup>. Los datos publicados hasta la fecha hacen poco probable, aunque no excluyen la posibilidad del origen infeccioso de la EP.

- traumatismos: la historia previa de traumatismo craneal es más frecuente en los pacientes con EP que en los controles<sup>27,39,40</sup>. No obstante, esto suele interpretarse como un sesgo por la tendencia de los pacientes con enfermedades crónicas para recordar pequeños traumatismos.

- consumo de tabaco y alcohol: desde el trabajo de Kahn<sup>41</sup>, la mayoría de los estudios han confirmado una tendencia menor de los pacientes con EP que los controles a ser fumadores. Aunque la razón de esta asociación es desconocida, se ha demostrado que la nicotina tiene un papel protector en modelos experimentales de parkinsonismo<sup>42</sup>. En cuanto al alcohol, su consumo parece que es menos frecuente en pacientes con EP.

- factores dietéticos: no existen evidencias sobre el posible papel de la dieta en el riesgo para padecer EP<sup>43,44</sup>.

- factores genéticos: si bien la mayoría de los casos de EP son esporádicos, la existencia de familias con múltiples miembros afectados a lo largo de varias generaciones, junto a la existencia de antecedentes familiares de EP o de temblor esencial, constituyen los principales factores de riesgo (aparte de la edad) para el desarrollo de la enfermedad<sup>45</sup>. El análisis genético de estas familias sugiere un patrón de herencia autosómica dominante, con penetrancia reducida. Mediante técnicas de genética molecular se han identificado diferentes “loci”, e incluso el gen responsable en dos de ellos (gen Parkin y gen alfasinucleína). Sin embargo, los estudios realizados hasta ahora sólo han podido demostrar algunas mutaciones en un número muy reducido de familias. Dado que existen familias donde la enfermedad sigue una herencia dominante, en las que todavía no se ha podido demostrar ninguna mutación patogénica en los genes conocidos, es previsible que en un futuro se identifiquen nuevos genes responsables. Todo ello sugiere que la EP quizás sea una patología poligénica, en la que podrían estar implicados diversos genes, cuyas variantes se comporten como factores de riesgo y donde los factores ambientales podrían también ejercer un papel modulador en la expresión de la enfermedad.

Por tanto, y a modo de conclusión, hoy se piensa que la causa de la EP sería multifactorial, interviniendo factores genéticos, ambientales y el envejecimiento<sup>46</sup>.

En cuanto a la patogenia de la EP, se han propuesto diversos mecanismos de la muerte neuronal que en ella existe: estrés oxidativo<sup>47</sup>, acúmulo de



neuromelanina<sup>48-50</sup>, alteraciones de la función mitocondrial<sup>51,52</sup>, excitotoxicidad<sup>53,54</sup>, déficit de proteínas ligadoras de calcio<sup>55</sup>, óxido nítrico<sup>56</sup>, deficiencia de factores tróficos<sup>57-63</sup> y liberación de citocinas<sup>64-67</sup>. Todas ellas podrían, al menos teóricamente, interactuar entre, sí estableciendo círculos viciosos que aumentarían dicha mortalidad. Sin embargo, muchos de los mecanismos citados no están claramente establecidos, y algunos de ellos pueden ser más consecuencia de la muerte neuronal que la causa de ella. Por tanto, de acuerdo con Ben-Shlomo<sup>25</sup>, la patogenia de la EP es aún desconocida y, probablemente, estamos lejos de conocerla.

Respecto a la fisiopatología de la EP, existen siempre alteraciones patológicas funcionales de los ganglios basales. Se trata de un grupo de núcleos grises del cerebro y del mesencéfalo, conocidos como sistema extrapiramidal, que incluyen el estriado (núcleos caudado y putamen), el glóbo pálido (externo e interno), el núcleo subtalámico, la sustancia negra (compacta y reticular) y los núcleos intralaminares del tálamo<sup>68-70</sup>.

El cuerpo del estriado representa la principal estructura aferente de los ganglios basales. El sistema aferente más importante del estriado es la vía dopaminérgica nigroestriada. Todas las áreas corticales proyectan al estriado. El estriado a su vez proyecta de una manera somatotópica hacia los dos segmentos del núcleo pálido, el interno o medial (GPM) y el externo o lateral (GPL). Hay una vía directa desde el putamen hacia el GPM formada por neuronas gabérgicas que expresan receptores dopaminérgicos D<sub>1</sub>, colocalizada con sustancia P y

dinorfina; y otra vía, indirecta, desde el putamen hacia el GPL, cuya eferencia neuronal también es gabérgica, pero formada por neuronas que expresan receptores dopaminérgicos  $D_2$ , colocalizada con encefalina. El GPL ejerce una inhibición sobre el núcleo subtalámico (NST). La vía NST-GPM es excitatoria y está mediada probablemente por ácido glutámico.

El GPM es el principal núcleo eferente de los ganglios basales. Envía proyecciones hacia los núcleos talámicos ventrales anterior y lateral. Estos, a su vez, proyectan principalmente hacia el área motora suplementaria (AMS), cerrando de esta manera el circuito motor. La vía que va del GPM al tálamo (asa lenticular) es gabérgica, y la proyección tálamo cortical es presumiblemente glutamérgica.

En todo este entramado, la vía dopaminérgica nigroestriada juega un papel central en el control del movimiento. La dopamina (DA) ejerce una acción dual, pero complementaria, sobre las neuronas gabérgicas eferentes en el estriado. Así, la DA excita las neuronas que contienen GABA-sustancia P(SP)-dinorfina(Dyn), e inhibe las que contienen GABA-encefalina. De esta manera, la activación del circuito directo (estriado-GPM) produce una inhibición del GPM y una desinhibición del tálamo motor y, consecuentemente, una activación del AMS que facilita la ejecución de los movimientos voluntarios. La estimulación dopaminérgica de la vía indirecta (estriado-GPL-NST-GPM) causa una reducción de la actividad de la vía inhibitoria putámino-GPL, liberando las neuronas del GPL. Esto lleva a una mayor inhibición del NST y, como la vía

NST-GPM es activadora, al reducirse la actividad del GPM, este desinhibirá al tálamo y facilitará su estimulación sobre el AMS y la ejecución del movimiento. El efecto final de la DA por cualquiera de las dos vías es producir un decremento de la actividad inhibitoria del GPM sobre el tálamo, pudiendo provocar así una mayor estimulación sobre la corteza<sup>71-74</sup>.

En la EP existen también anomalías funcionales del circuito motor. En efecto, la falta de DA quita el impulso excitatorio sobre la vía eferente GABA-SP-Dyn, lo que aumenta la actividad del GPM debido a la disminución de la inhibición y a la reducción de la actividad inhibitoria de la DA sobre las neuronas GABA-encefalina que se proyectan al GPL. Como consecuencia, las neuronas del GPL están fuertemente inhibidas y no son capaces de mantener la intensidad normal de su acción inhibitoria sobre el NST. De esta manera, el grado de descarga funcional del NST está anormalmente aumentado, y ello provoca un aumento de actividad en el GPM. Así se explica que el efecto neto al lesionar la vía dopaminérgica sea un aumento patológico de la actividad del GPM. Por otro lado, debido a que la vía GPM-talámica es inhibitoria, el aumento de la actividad del GPM producirá una super inhibición en el tálamo lateral motor, el cual será entonces incapaz de excitar adecuadamente el AMS durante el movimiento<sup>71-74</sup>.

#### 4. Tratamiento actual

Hasta 1964, en que Sigwald et al<sup>75</sup> introdujeron los anticolinérgicos sintéticos, el único tratamiento disponible para le EP era el extracto de belladona. En 1961, Birkmayer y Hornykiewicz<sup>76</sup>, ante el hallazgo de un déficit de dopamina en el estriado, usaron por vía intravenosa un precursor de esta sustancia, la levodopa, observando mejoría de la acinesia en estos pacientes. Posteriormente, otros autores refrendaron estos hallazgos<sup>77-80</sup>. Yahr, comunicó posteriormente la atención sobre la aparición del fenómeno “on-off” en los pacientes tratados durante dos o más años<sup>81</sup>. Con la demostración de la efectividad de la levodopa, la EP fue el primer proceso neurodegenerativo tratado con éxito mediante la reposición del neurotransmisor deficitario<sup>79,82</sup>. En los 10 años siguientes se introdujeron los derivados ergólicos (agonistas de los receptores dopaminérgicos), que se usaron en monoterapia o como complemento de la levodopa<sup>83</sup>. Al final del pasado decenio, la aparición de nuevas opciones terapéuticas han ampliado el manejo de la enfermedad. Entre ellas se incluyen: nuevos agonistas dopaminérgicos, modificaciones galénicas que alteran la farmacocinética de la levodopa, neuroprotectores, etc.

#### 4.1. Fármacos utilizados

El tratamiento de la EP comienza habitualmente cuando existe algún grado de déficit funcional motor. La decisión de empezar es subjetiva y para tomarla se tiene en cuenta la edad del paciente, la discapacidad que presenta y la repercusión de la misma. Respecto a la edad, los pacientes jóvenes, que van a

padecer la enfermedad durante más años y más evolucionada, presentan mayores posibilidades de aparición de reacciones adversas al tratamiento con levodopa; por el contrario, los pacientes ancianos presentan un riesgo mayor de efectos adversos con los agonistas dopaminérgicos y los anticolinérgicos

#### 4. 1. 1. Levodopa

Este fármaco sigue siendo el tratamiento más potente para la discapacidad motora de la EP, y algunos autores consideran que una respuesta inicial beneficiosa es un criterio diagnóstico de certeza<sup>84</sup>. Sin embargo, si la discapacidad es moderada y el paciente es joven, hay quienes prefieren iniciar el tratamiento con otros agentes antiparkinsonianos. No obstante, conviene recordar que uno de los más utilizados (los agonistas dopaminérgicos) tienen una eficacia limitada e importantes reacciones adversas, que los hacen comparativamente inferiores a la levodopa como medicación única en formas leve-moderadas al comienzo del tratamiento<sup>85</sup>. Si la discapacidad es importante, sobre todo en pacientes ancianos en los que la levodopa produce menores movimientos involuntarios y fluctuaciones motoras, la mayoría de los autores prefiere comenzar con levodopa dada la menor esperanza de vida de estos enfermos<sup>84</sup>.

Las reacciones adversas de la levodopa son, generalmente, tan moderadas como las de los agonistas dopaminérgicos, sobre todo en los ancianos. Las náuseas, los vómitos, o la hipotensión ortostática, que aparecen tanto con

levodopa como con agonistas dopaminérgicos, pueden evitarse con la administración de domperidona (un bloqueante de los receptores periféricos de dopamina)<sup>86</sup>. Un tratamiento de comienzo habitual puede ser levodopa (50-100 mg), asociada a un inhibidor de la decarboxilasa de L-aminoácidos periférica (LAAD), administrada 2-3 veces al día. Si la respuesta obtenida al cabo de algunas semanas no es buena, antes de incorporar al tratamiento un agonista dopaminérgico puede incrementarse lentamente la dosis de levodopa hasta un máximo de 600 mg/día.

Algunos autores preconizan como tratamiento de comienzo de la EP agonistas dopaminérgicos en monoterapia, o bien asociados a levodopa<sup>87</sup>. Sin embargo, esto último presenta problemas de aplicación, y la mayoría de los clínicos comienzan la terapéutica con un fármaco y añaden otro sólo cuando el control de la enfermedad no es suficiente.

Se ha preconizado el uso de levodopa de liberación retardada para comenzar el tratamiento, aduciendo que disminuye la aparición posterior de fluctuaciones motoras o de discinesias. Esta opción, que se basa en argumentos teóricos y no se ha demostrado científicamente, es seguida por pocos clínicos.

#### 4.1.2. Agonistas dopaminérgicos

Estos fármacos (bromocriptina, pergolida, lisurida, entre otros) siguen usándose con frecuencia en pacientes que presentan fluctuaciones motoras leve-moderadas producidas por el uso prolongado de levodopa. Su incorporación

obliga a modificar la frecuencia y la dosis de levodopa, pero hoy por hoy son la mejor respuesta al respecto, resultando efectivos en aproximadamente el 50% de los pacientes<sup>84,88</sup>. Sin embargo, a pesar de sus ventajas teóricas sobre la levodopa (mayor vida media y acción directa sobre el receptor dopaminérgico), su menor eficacia clínica y sus llamativos efectos adversos (náuseas, hipotensión postural y efectos neuropsiquiátricos) han limitado su uso fuera del grupo de pacientes antes referido.

Estos nuevos agonistas dopaminérgicos, en monoterapia y en tratamientos prolongados, producen menos fluctuaciones motoras y movimientos involuntarios que la levodopa, pero su menor eficacia como tratamiento único inicial ha sido claramente demostrada<sup>85,89</sup>. A pesar de ello, hay un pequeño subgrupo de pacientes tratados exclusivamente con ellos que permanecen bien controlados al cabo de más de 5 años<sup>85</sup>. Otros autores argumentan que, en realidad, estos pacientes tienen una forma de enfermedad relativamente benigna y pueden ser controlados fácilmente sea cual sea la forma de comenzar el tratamiento.

Los agonistas dopaminérgicos más utilizados son químicamente similares a los derivados ergólicos, considerados como agonistas totales de los receptores dopaminérgicos. La pergolida, como complemento de la levodopa, ha sido uno de los más estudiados. Aunque su vida media de eliminación es prolongada (30 horas), sus efectos clínicos duran solamente 5,5 horas<sup>90</sup>. Comparada con la bromocriptina, produce una reducción similar de los períodos “off” y mejores

puntuaciones motoras; también permite, como aquella, una reducción similar de la dosis de levodopa. Presenta la ventaja teórica de actuar como agonista sobre los receptores dopaminérgicos D<sub>1</sub> y D<sub>2</sub>. Se ha sugerido un mejor índice terapéutico de la pergolida que de la bromocriptina<sup>91</sup>.

La potencia relativa de la pergolida sobre la bromocriptina es de 10:1; ambas producen una incidencia similar de reacciones adversas (25%)<sup>90</sup>. Cuando se comienza un tratamiento con alguno de estos fármacos se recomienda una primera dosis nocturna (bromocriptina: 1,25 mg; pergolida: 0,05 mg), para evitar una posible hipotensión postural por el efecto de la primera dosis. Ambos fármacos son bien tolerados si las dosis se incrementan lentamente hasta alcanzar al cabo del tiempo las que han de mantenerse estables (5,0-7,5 mg/ 8 horas de bromocriptina; 0,5-0,75 mg de pergolida/ 8 horas).

La lisurida, un agonista selectivo del receptor dopaminérgico D<sub>2</sub>, se ha usado por vía oral y por vía subcutánea, aunque su empleo está restringido por la aparición de discinesias y trastornos neuropsiquiátricos<sup>92,93</sup>.

#### 4.1.3. Selegilina

Este inhibidor de la MAO-B (también llamado deprenilo) se usó inicialmente para incrementar la acción de la levodopa, basándose en que inhibe dicha enzima (la más importante en la biotransformación de la levodopa) en el cerebro. Tiene un efecto antiparkinsoniano moderado, debido a que prolonga la



duración del efecto de la levodopa. También se ha usado para reducir las fluctuaciones motoras tardías que aparecen en el curso de la enfermedad<sup>94,95</sup>.

Los resultados de un amplio estudio sugieren que en los pacientes con EP que no reciben levodopa, la selegilina enlentece la progresión de la discapacidad y retrasa la necesidad de incorporar levodopa<sup>96</sup>. Se discutió si estos efectos se debían a una acción neuroprotectora o a una específicamente antiparkinsoniana<sup>97</sup>. Hoy se acepta que la selegilina tiene una moderada acción antiparkinsoniana, y que el efecto neuroprotector sólo se evidencia en los pacientes que siguen el tratamiento durante mucho tiempo<sup>98</sup>.

La cuestión se ha complicado después que unos hallazgos inesperados sugieren que la combinación selegilina-levodopa, si es usada durante más de 5 años, puede asociarse con un incremento de la morbilidad<sup>99</sup>. No está clara la explicación de este hecho, y el estudio ha sido criticado en varios de sus aspectos (falta de certeza sobre las causas de muerte, efectuar el análisis por intención de tratar cuando la mitad de los pacientes fueron retirados durante las fases iniciales del mismo, etc.)<sup>100</sup>. Los hallazgos están pendientes de confirmación y de clarificación, por lo que no es posible dar recomendaciones claras para el uso de la selegilina; una norma seguida por muchos médicos es la de ser precavidos cuando la emplean.

#### 4.1.4. Anticolinérgicos

Aunque estos fármacos se han usado ampliamente en la EP antes de la introducción de la levodopa, en la actualidad se consideran de segunda línea. Todavía tienen un papel como complemento de la levodopa en pacientes con dificultad para controlar el temblor, pero carecen de efectos beneficiosos sobre la bradicinesia y la rigidez. No obstante, pueden usarse como tratamiento único inicial en pacientes jóvenes con sintomatología predominantemente temblorosa; raramente la respuesta es importante y persistente.

Los anticolinérgicos no deben usarse en ancianos y menos si presentan alguna disfunción cognitiva, por la significativa toxicidad neuropsiquiátrica y por las reacciones adversas derivadas del bloqueo colinérgico que producen. Uno de los más utilizados, la benztropina, suele emplearse al comenzar a dosis de 0,5-1,0 mg/ 8 horas, e incrementarla gradualmente hasta 2,0-3,0 mg.

#### 4.1.5. Amantadina

Este fármaco tiene un moderado efecto antiparkinsoniano, y su modo de acción apenas se conoce<sup>101</sup>. Aunque su efecto se mantiene durante un período razonable de tiempo y su tolerancia es buena, hoy se usa sólo como antidisquinético.

#### 4.2. Manejo de la discapacidad motora parkinsoniana

Esta discapacidad, cuando es severa, puede ser dividida en dos grupos. El primero incluye los síndromes que aparecen como complicación del tratamiento

prolongado con levodopa (fluctuaciones motoras, discinesias y toxicidad neuropsiquiátrica). En el segundo grupo estarían los que no parecen tener nada que ver con la levodopa, que surgen gradualmente con el tiempo y que contribuyen a la discapacidad que aparece cuando hay una respuesta pequeña, o a una falta de respuesta, a la levodopa (déficit cognitivo, dificultades en la deambulación, inestabilidad postural, caídas, dificultad para la deglución y para el habla).

#### 4.2.1. Fluctuaciones motoras

Al comenzar el tratamiento con levodopa, los pacientes experimentan una mejoría estable y sostenida durante todo el día. Con el paso del tiempo, algunos pacientes comienzan a presentar fluctuaciones en su función motora<sup>102</sup>. Alrededor del 50 % de los pacientes, después de 5 años de tratamiento desarrollan unas fluctuaciones motoras denominadas “fin de la dosis” (“wearing off”); están caracterizadas por la reaparición de los síntomas parkinsonianos a las pocas horas de cada dosis, a menudo poco antes de la dosis siguiente<sup>102</sup>. Estas fluctuaciones pueden ser tan poco perceptibles, que a veces no son notadas por el paciente.

Tales fluctuaciones pueden aparecer al azar (impredictibles) y no guardar relación con la progresión de la enfermedad. En sus comienzos son de aparición rápida, mayores en magnitud y no se relacionan con la dosis de levodopa (fluctuaciones “on-off”)<sup>103,104</sup>. En esta fase de la evolución de la EP pueden

retrasarse considerablemente la aparición de los efectos beneficiosos de la levodopa, y algunas dosis pueden ser insuficientes para producir una respuesta total; esto hace que queden los pacientes en un estado de discapacidad severa en “off” durante muchas horas.

Cuando estas fluctuaciones están totalmente desarrolladas pueden acompañarse de variados acontecimientos motores, vegetativos y cognitivos, que contribuyen aún más a incrementar la discapacidad. Entre estos acontecimientos se incluyen: dolor, alteraciones del sensorio, oscilaciones del humor, acatisia, dificultad respiratoria, sudoración, alucinaciones, y ansiedad o ataques de pánico<sup>103,105</sup>.

Aunque los mecanismos implicados en la producción de las fluctuaciones motoras no se conocen completamente, varios factores parecen ser importantes en su aparición. La duración de la enfermedad, que se correlaciona con la disminución de aferencias dopaminérgicas nigroestriatales, parece ser el factor determinante. La edad de comienzo de la enfermedad, la duración del tratamiento con levodopa y la dosis empleada, también se han señalado como factores que afectan la progresión de estas fluctuaciones.

Estudios recientes han sugerido que los cambios en el almacenamiento presináptico de dopamina en el sistema nervioso central, junto a los cambios postsinápticos debidos a las modificaciones no fisiológicas de la liberación de dopamina, se combinan para explicar diferentes aspectos de las fluctuaciones motoras<sup>106,107</sup>.

Estos conceptos tienen implicaciones importantes para los posibles modos de tratar y prevenir las fluctuaciones motoras, incluyendo el papel potencial de los nuevos agonistas dopaminérgicos con una acción más potente y prolongada, el de las nuevas preparaciones de levodopa y el de los nuevos sistemas de liberación que logran concentraciones plasmáticas más uniformes.

### A. Modificaciones de la levodopa

El tratamiento de las fluctuaciones motoras necesita ser individualizado según varios criterios, entre los que se incluyen: tipo de las fluctuaciones, grado de discapacidad de los períodos “on” y “off”, tratamientos previos, reacciones adversas y estado cognitivo del paciente. Para efectuar las modificaciones pueden seguirse diferentes caminos:

#### A.1. De la dosis y del intervalo de administración

La existencia de una concentración umbral de levodopa por debajo de la cual no hay respuesta terapéutica, explica alguno de los problemas vistos en la práctica clínica<sup>84,88</sup>. Por ello, parece lógico administrar dosis más pequeñas de levodopa un mayor número de veces, aunque sin modificar la dosis total diaria, a los pacientes que presentan el fenómeno de “fin de dosis” (“wearing off”)<sup>108</sup>. Sin embargo, esta estrategia falla a veces y las dosis más pequeñas producen concentraciones máximas que no alcanzan el nivel umbral de eficacia; la consecuencia es que el paciente es absolutamente incapaz de pasar al periodo

“on”. De la misma manera, una concentración cercana a la umbral puede hacer al paciente más vulnerable a las oscilaciones debidas al azar de la farmacocinética de la levodopa. Además, las dosis pequeñas pueden producir una respuesta temporal más corta, dejando al paciente en periodo “off”.

Por estas razones, a menudo es mejor dar la misma dosis más veces aunque se incremente la dosis total diaria. No obstante, la mayoría de los pacientes con fluctuaciones “fin de dosis” (“wearing-off”) pueden ser tratados inicialmente de manera satisfactoria con un manejo cuidadoso de la dosis y del intervalo de administración de la levodopa.

#### A.2. Preparaciones de liberación retardada

Se han desarrollado para alargar la relativamente corta vida media de las preparaciones convencionales de levodopa. Estas, en combinación con carbidopa o benseracida, pueden incrementar un 50% de los períodos “on” en casi la mitad de los pacientes con fluctuaciones motoras serias del tipo “fin de dosis” (“wearing off”)<sup>108</sup>. Sin embargo, hay algunas dificultades en su uso. Así, por su reducida biodisponibilidad, hay que incrementar las dosis hasta un 35% en comparación con las preparaciones convencionales<sup>109</sup>. Su perfil farmacocinético también muestra un retraso en alcanzar la concentración plasmática máxima, lo que puede alargar el tiempo en que comienza a ser eficaz el comprimido de la mañana. En ocasiones se necesita el uso combinado con comprimidos convencionales de levodopa para un comienzo rápido por la mañana, y a veces

también a lo largo del día. Aunque útiles en pacientes con fluctuaciones del tipo “fin de dosis” (“wearing off”), aquellos con más fluctuaciones “on-off” al azar a veces no responden tan bien. Por último, no hay duda que algunos pacientes se controlan mejor con formulaciones convencionales de levodopa.

### A.3. Interacciones con las proteínas de la dieta

Cuando el paciente está propenso a tener un período “off”, la administración de levodopa con el estómago vacío (30 minutos antes de la comida), o una dieta con redistribución proteica (ingesta proteica exclusivamente en la cena), ayuda a evitar la competencia de los aminoácidos de la dieta, tanto en su absorción intestinal como en el paso de la barrera hematoencefálica. Esto puede mejorar la respuesta a la levodopa de algunos pacientes, aunque también es posible un incremento de las discinesias<sup>110,111</sup>.

En los pacientes que se retrasan los períodos “on” se han probado suspensiones de levodopa obtenidas por aplastamiento y disolución de los comprimidos en una solución ligeramente ácida (por ejemplo, en jugo de naranja o limón), o comprimidos dispersables (disponibles en algunos países), obteniéndose así determinaciones más exactas del fármaco<sup>112</sup>. Sin embargo, no todos los autores coinciden en estas ventajas respecto a los períodos “on” con las suspensiones de levodopa, aunque sí en cuanto a conseguir alguna disminución de la dosis<sup>113</sup>.

La administración directa de levodopa en el estómago o en el duodeno se ha estudiado en pacientes con fluctuaciones motoras resistentes. Con ello se logra un ajuste más cuidadoso y exacto de la dosis<sup>114,115</sup>. Además, mediante este sistema se ha obtenido una reducción significativa de los períodos “off” y, a largo plazo, una buena y mantenida respuesta y cierta disminución de las discinesias. A pesar de su complejidad técnica, estos sistemas parecen útiles en servicios experimentados y en pacientes seleccionados y motivados.

#### B. Agonistas dopaminérgicos:

Aunque los agonistas dopaminérgicos convencionales siguen usándose ampliamente en pacientes con fluctuaciones motoras leve-moderadas, su reducida eficacia en comparación con la levodopa y su llamativo perfil de efectos adversos han facilitado el desarrollo de otros más potentes y con mejor índice terapéutico. Los que siguen a continuación representan los diferentes tipos de los que se han estudiado.

La cabergolida, agonista de los receptores dopaminérgicos D<sub>2</sub>, tiene una vida media aproximada de 65 horas y una acción prolongada. Habitualmente se da una vez al día, consiguiendo reducciones cercanas al 30% de los períodos “off” en pacientes con fluctuaciones moderadas<sup>116</sup>. Se ha demostrado, en tratamientos superiores a 1 año, que es tan efectiva y tan bien tolerada como la bromocriptina. En efecto, más del 50% de los pacientes toleran bien el



tratamiento prolongado con cabergolina y en ellos se observa una reducción significativa de los períodos “off”.

El ropinirol, un agonista dopaminérgico no ergotamínico, muestra una capacidad escasa para provocar fluctuaciones motoras y discinesias; sin embargo, hasta el momento, es reducido el número de estudios sobre este fármaco<sup>117</sup>.

El pramipexol y el talipexol, también sin estructura ergotamínica, son agonistas de los receptores dopaminérgicos D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub> y D<sub>4</sub>. Con ellos se han obtenido resultados prometedores en ensayos clínicos en pacientes parkinsonianos, tanto en estadios tempranos como en avanzados de la enfermedad<sup>118</sup>.

El N-0923 es un compuesto muy liposoluble, agonista total de los receptores D<sub>2</sub>, con el que se han obtenido resultados prometedores. Tiene la ventaja añadida que por su elevada liposolubilidad puede usarse por vía transdérmica<sup>119</sup>.

Se han estudiado otros agonistas dopaminérgicos parciales, que pueden actuar como agonistas o como antagonistas según el grado de denervación dopaminérgica existente previamente. Actúan como agonistas en receptores dopaminérgicos denervados, y como antagonistas en los inervados normalmente. Aunque los estudios realizados son escasos, parece que tienen un efecto beneficioso sobre las fluctuaciones y las discinesias<sup>120,121</sup>.

Los agonistas selectivos de los receptores dopaminérgicos D<sub>1</sub>, que son muy bien tolerados, en combinación con los agonistas de receptores dopaminérgicos D<sub>2</sub> pueden tener un potencial terapéutico mayor que los agonistas dopaminérgicos actualmente usados<sup>122</sup>.

### C. Modificadores de dopamina y levodopa

La MAO-B y la COMT son las dos enzimas más importantes de la biotransformación de la dopamina en el SNC. La selegilina (deprenilo), inhibidor de la MAO-B, se ha descrito con anterioridad. Estudios con nuevos inhibidores selectivos de la MAO-B (lazabemida y otros) han mostrado efectos comparables a los de la selegilina<sup>123</sup>.

#### C.1. Inhibidores de la COMT

Cuando se inhibe la dopa-decarboxilasa periférica, la COMT pasa a ser la responsable de la mayor parte del metabolismo extracerebral de la levodopa. El uso de inhibidores de la COMT (tolcapona, entacapona) duplica la vida media de eliminación de la levodopa, incrementa en un 40-50% su biodisponibilidad oral (sin incrementar la concentración plasmática máxima, ni el tiempo para alcanzarla), y aumenta en un 50% la duración de la respuesta motora obtenida con cada dosis<sup>124</sup>. La tolcapona también bloquea la COMT central, lo que incrementa potencialmente la cantidad de dopamina disponible en la sinapsis, aunque este lugar de acción es menos importante. Este nuevo tipo de fármacos

se encuentra aún en estudios que precisen su verdadera utilidad, pero parece que pueden ser beneficiosos en las fluctuaciones motoras leve-moderadas.

## C.2. Agonistas dopaminérgicos parenterales

La confirmación de la potente acción agonista dopaminérgica directa de la apomorfina ha supuesto un avance significativo en el tratamiento de los pacientes con fluctuaciones motoras resistentes<sup>125</sup>. En pacientes seleccionados reduce en un 50 % el tiempo de los periodos “off”. Puede administrarse por vía subcutánea, de forma intermitente o de forma continuada mediante una bomba de infusión. Como es un emético potente hay que administrarla simultáneamente con domperidona, aunque hay pacientes que a pesar de esta medida continúan con náuseas. Además, puede producir hipotensión ortostática, sedación e induración en el lugar de la inyección. La toxicidad neuropsiquiátrica (dependencia) es rara y en seguimientos durante más de 5 años apenas si aparece tolerancia aguda a sus efectos. Sin embargo, la respuesta va disminuyendo progresivamente porque se incrementa la incidencia de discinesias y la discapacidad por resistencia a la levodopa<sup>126</sup>.

El uso de lisurida subcutánea ha sido limitado por provocar un incremento de las discinesias y de la toxicidad neuropsiquiátrica.

### C.3. Antagonistas del ac. glutámico

Dos mecanismos complementarios explican el posible papel de estos fármacos en el tratamiento de la EP. El primero es el aumento en estos enfermos de la actividad excitatoria glutamérgica desde el núcleo subtalámico al segmento interno del “globus pallidus”; esta actividad aumentada produce una respuesta inhibitoria de las eferencias al tálamo motor<sup>127,128</sup>. Se cree que este proceso es fundamental en la fisiopatología de la enfermedad, especialmente en la bradicinesia. El segundo mecanismo es el posible papel del ac.glutámico en la muerte de las células nigricas como vía común final del estrés oxidativo celular y de la excitotoxicidad.

Hay también evidencias que sugieren que algunos fármacos ya usados en el tratamiento de la EP pueden actuar, al menos en parte, a través de la vía de los receptores glutamérgicos. Es el caso de los anticolinérgicos no competitivos de los receptores del ac. aspártico (NMDA) y el de la amantadina (capaz de modular la sensibilidad de dichos receptores). Hasta hace poco, la experiencia terapéutica en la EP se reducía a los antagonistas no selectivos y no competitivos, con los que se conseguía un resultado mediocre<sup>129,130</sup>. Aunque todavía es escasa la información sobre el uso de antagonistas selectivos y competitivos del glutámico, la sinergia existente entre ellos y los agonistas dopaminérgicos puede conseguir la reducción de las dosis de ambos fármacos y lograr así un tratamiento más efectivo de la EP.

## D. Neurocirugía

El tratamiento quirúrgico de la enfermedad de Parkinson se inició en los años cuarenta<sup>131</sup>, si bien en aquella época carecía de una sólida base científica. Posteriormente, el advenimiento de la levodopa -con sus efectos beneficiosos sobre la totalidad de los síntomas de la enfermedad- desplazó los procedimientos neuroquirúrgicos utilizados hasta entonces. En la actualidad existe un renacimiento de la cirugía funcional para el tratamiento de la EP, al haberse demostrado que los problemas asociados al tratamiento prolongado dopaminérgico (como las fluctuaciones motoras y las discinesias) tienen difícil solución farmacológica<sup>132,133</sup>. En la cirugía funcional se incluyen los procedimientos quirúrgicos cuyo objetivo es mejorar los síntomas de la enfermedad. Hay que admitir que el mejor conocimiento del funcionamiento de los ganglios basales y el perfeccionamiento de las técnicas de cirugía esterotáctica han favorecido el florecimiento de las actividades neuroquirúrgicas<sup>134</sup>.

### D1. Pacientes candidatos

No todos los pacientes con EP son candidatos para ser intervenidos. Los criterios empleados son muy similares en los distintos centros donde se realiza esta cirugía<sup>135-137</sup>. Los pacientes que pueden beneficiarse deben cumplir criterios clínicos de EP idiopática y tener una edad inferior a 75 años, si bien en algunos centros la edad límite es 70 años<sup>136</sup>. Como uno de los criterios diagnósticos de

EP es la buena respuesta a levodopa, en algunos centros se realizan pruebas con levodopa o apomorfina para determinar esta respuesta. Un tercer criterio de inclusión es que la incapacidad funcional producida por los síntomas motores de la EP y las complicaciones motoras de su tratamiento deben ser refractarias a su correcta terapéutica específica.

Se consideran criterios de exclusión la presencia de enfermedades generales o neurológicas que contraindiquen la cirugía, la existencia de deterioro cognitivo o de alteraciones psicoafectivas que impidan una adecuada colaboración durante la intervención, y la detección de una atrofia cerebral marcada en los estudios de neuroimagen.

## D.2. Dianas quirúrgicas y sus indicaciones

La cirugía funcional de la EP se localiza en los núcleos de los ganglios basales con funcionamiento patológico: tálamo, globo pálido interno (GPi) y núcleo subtalámico (NST). Se emplean tanto técnicas ablativas como de estimulación eléctrica de alta frecuencia. No obstante, sobre el NST se aplican fundamentalmente técnicas de estimulación, hallándose la subtalantomía en fase experimental<sup>138</sup>. El grado de mejoría obtenido con estas técnicas depende directamente de la experiencia del grupo quirúrgico que las realizan.

Las indicaciones y resultados de cada una de las técnicas son las siguientes:

- Talamotomía y estimulación talámica

La talamotomía mediante termocoagulación y la estimulación del núcleo *ventralis intermedius* del tálamo (Vim), están indicadas para el tratamiento del temblor asimétrico, severo e intratable, especialmente cuando no se asocia con otros síntomas parkinsonianos. Los resultados son variables, con mejorías del temblor que varían entre el 86<sup>139</sup> y el 100%<sup>140</sup>. Por tanto, se consideran efectivas y seguras (evidencia de clase III) y se hallan indicadas (recomendación tipo C) para la indicación antes referida, pero no para el resto de los síntomas de la enfermedad<sup>141</sup>.

- Palidotomía y estimulación palidal

Disminuir la influencia inhibitoria que el GPi ejerce sobre el tálamo para normalizar la actividad tálamo-cortical es la base teórica de la palidotomía, que se emplea para el tratamiento de la EP avanzada con fluctuaciones motoras y fundamentalmente con discinesias. Varios grupos han publicado los efectos de la palidotomía unilateral sobre los síntomas parkinsonianos. Se ha demostrado que, al año de la intervención, hay una mejoría estadísticamente significativa de los síntomas motores de la enfermedad<sup>142-146</sup>. Dicha mejoría es la consecuencia de la recuperación observada en los síntomas cardinales de la enfermedad en las extremidades contralaterales al GPi intervenido.

En la actualidad se considera que la palidotomía unilateral y la estimulación palidal son efectivas y seguras (evidencia de clase III), recomendándose en pacientes con EP que padecen discinesias muy intensas secundarias al tratamiento dopaminérgico<sup>141</sup>.

Recientemente se ha comparado la eficacia de la estimulación subtalámica y de la palidal en pacientes jóvenes<sup>147</sup>, sugiriendo los resultados la superioridad de la primera.

#### -Estimulación bilateral del núcleo subtalámico

La estimulación bilateral del NST mejora todos los síntomas cardinales de la EP, por lo que está indicada en pacientes con fluctuaciones motoras refractarias al tratamiento médico. También mejoran las discinesias, aunque al principio no se consideraron una indicación<sup>141</sup>. No obstante, dado que la experiencia quirúrgica sobre el NST es reducida, se considera aún un procedimiento en investigación; en consecuencia, no se puede dar para ella ningún tipo de recomendación basada en la evidencia científica<sup>141</sup>.

### 4.2.2. Discinesias

#### A. Tipos y mecanismo de producción

Las discinesias inducidas por levodopa pueden ser tan discapacitantes como la propia enfermedad. Es importante distinguir sus formas de manifestación para poder instaurar el tratamiento adecuado<sup>148</sup>.

Pueden ser divididas en tres tipos. La primera, “pico-dosis”, o del período “on”, ocurre cuando el beneficio motor es máximo; normalmente permanece durante la respuesta motora y generalmente es de naturaleza coreica. La segunda, discinesia “bifásica”, es la forma más infrecuente; ocurre exclusivamente en las fases de comienzo y desaparición de la respuesta motora,



cuando la concentración plasmática de levodopa está subiendo o descendiendo, pero no durante la fase de meseta; cuando aparece, el paciente experimenta como ráfagas de discinesias, que pueden ser coreicas o distónicas. El tercer tipo, “distonías del período off”, ocurre durante los períodos “off” o al despertarse el paciente por la mañana, cuando el efecto de la levodopa está completamente agotado; tiende a ser relativamente fija, de naturaleza distónica y dolorosa. El patrón de las discinesias, tanto en su duración como en sus características, varía considerablemente de unos pacientes a otros, pero suele ser fijo en cada individuo.

El mecanismo responsable de las discinesias es muy complejo y no bien conocido. Parece que la dosis umbral de levodopa que produce discinesias disminuye con la progresión de la enfermedad, al contrario de lo que ocurre con la dosis umbral para obtener una respuesta motora que es bastante constante. Inicialmente, la dosis umbral para las discinesias puede ser mayor que la requerida para obtener una respuesta motora beneficiosa. Sin embargo, cuando aparecen las fluctuaciones motoras esa dosis umbral puede descender y aproximarse a la necesaria para lograr una buena respuesta motora, con discinesias del tipo “pico-dosis” que pueden llegar a ser un acompañamiento inevitable a la respuesta motora terapéutica<sup>148-150</sup>.

## B. Abordaje terapéutico

En pacientes con discinesias “pico-dosis”, la reducción y el fraccionamiento de la dosis de levodopa para disminuir su nivel de aparición producen una mejoría, aunque en ocasiones esto se producirá a expensas de la movilidad<sup>151</sup>. Se puede intentar minimizar la respuesta motora usando, junto a la disminución de la dosis de levodopa, un agonista dopaminérgico. También se han usado otros fármacos para intentar mejorar estas discinesias, sin demasiado éxito: agonistas parciales de la dopamina, antagonistas selectivos de los receptores dopaminérgicos D<sub>2</sub>, el antipsicótico atípico clozapina y el inhibidor de la recaptación de serotonina fluoxetina<sup>152</sup>. Recientemente, se ha señalado que la palidotomía medial posteroventral o la estimulación cerebral profunda pueden mejorar significativamente las discinesias<sup>153</sup>.

Las discinesias “bifásicas” son probablemente las de tratamiento más difícil. Aunque parecería lógico mantener al paciente en fase “on”, aunque sin permitir que la concentración de levodopa descienda hasta un nivel que provoque discinesias, esta estrategia sólo es ocasionalmente eficaz si lleva a incrementar el número de dosis sin que aparezcan efectos adversos o discinesias (que frecuentemente llegan a ser caóticas). Algunos pacientes con discinesias “bifásicas” mejoran con la reducción de la dosis de levodopa, y en ocasiones con la incorporación de un agonista dopaminérgico directo.

La “disonía del período off” pueden prevenirse disminuyendo o eliminando los periodos “off” asociados con fluctuaciones motoras, mediante las

estrategias antes descritas. En algunos casos, las benzodiazepinas o el baclofeno pueden ser útiles.

#### 4.2.3. Falta de respuesta a la levodopa

Desgraciadamente, a medida que progresa la EP se reduce o desaparece gradualmente la respuesta a la levodopa, lo que contribuye a una incapacidad mayor<sup>84,88</sup>. Hasta que no se conozcan en profundidad las bases bioquímicas subyacentes de este problema, su terapéutica farmacológica específica no será posible y su manejo se debe de basar en medidas físicas y de soporte.

#### 5. Reacciones adversas psiquiátricas de la levodopa

Las manifestaciones psiquiátricas en la EP son un hecho bien conocido. Pueden deberse a la propia enfermedad, o a los efectos adversos de los fármacos utilizados en su tratamiento<sup>154,155</sup>. En tal caso se denominan genéricamente psicosis inducidas por fármacos (PIF). A veces son más incapacitantes que las alteraciones motoras propias de la enfermedad, y con frecuencia dificultan en el manejo terapéutico de la misma. Constituyen los efectos adversos más limitantes de la terapéutica antiparkinsoniana. Además se asocian a una mayor mortalidad precoz<sup>156</sup>.

Debido a que los síntomas habituales de la EP son motores, las alteraciones psicológicas y psiquiátricas no son tomadas habitualmente en cuenta en la planificación del tratamiento. La EP puede cursar con alteraciones

de las funciones cognitivas, y la experiencia clínica muestra que estos pacientes presentan un mayor riesgo de padecerlas (sobre todo, el estado confusional). Lo mismo ocurre con las alteraciones psiquiátricas (alucinaciones). Tanto unas como otras son consecuencia de los efectos adversos de la medicación.

Prácticamente, todos los fármacos utilizados en el tratamiento de la EP (tanto los dopaminérgicos como los anticolinérgicos) producen complicaciones psiquiátricas, aunque algunas son específicas de cada fármaco en particular<sup>157</sup>.

La levodopa es un aminoácido precursor de las catecolaminas dopamina y noradrenalina. Ambas, junto a la serotonina, actúan como neurotransmisores en las áreas cerebrales relacionadas con las funciones psicomotoras vegetativas y emocionales. Por tanto, no es infrecuente que en la administración de levodopa aparezcan alteraciones mentales. El conocimiento de estos hechos es importante, porque ayuda a comprender la relación entre la dopamina y los estados psicológicos normal y anormal. Cuando se administra levodopa a los animales de experimentación, se producen una serie de cambios conductuales dependientes de la dosis y de la especie. Las dosis altas suelen aumentar la atención, la actividad motora y la agresividad<sup>158</sup>.

La incidencia de las complicaciones psiquiátricas provocadas por la levodopa es de alrededor del 20%, con una variación que oscila entre el 10 y el 50%<sup>159,160</sup>. Algunos estudios indican que las alteraciones mentales se observan en el 30% de los casos y ocupan el tercer lugar de las complicaciones de la

levodopa, después de los trastornos gastrointestinales y de los movimientos anormales<sup>161,162</sup>.

Las manifestaciones psiquiátricas de la levodopa suelen aparecer tras varios años de tratamiento, aunque en ocasiones ocurren a los pocos días de comenzar (sobre todo en pacientes con trastornos psiquiátricos previos). Son variadas, incluyendo ansiedad, agitación, depresión, delirio, enlentecimiento del pensamiento, estado confusional, pesadillas, terrores nocturnos, ideas delirantes, alucinaciones y psicosis<sup>163</sup>. La confusión, agitación, ideas delirantes y las alucinaciones son más frecuentes en los mayores de 60 años, pero con dosis altas pueden aparecer en pacientes jóvenes<sup>157,164</sup>. Algunos factores influyen de manera importante en la aparición de estas manifestaciones, como la edad, la politerapia, el deterioro cognitivo previo, la existencia de enfermedades concomitantes, etc.

### 5.1. Ansiedad

Bajo este epígrafe se incluyen diferentes cuadros (agitación, ansiedad, ataques de pánico, obsesiones y compulsiones), que interfieren de forma notable las relaciones sociales y laborales de los pacientes.

La agitación aparece como síntoma primario de la EP, o como manifestación adversa de los fármacos antiparkinsonianos. La actividad psicomotora aumentada, uno de los efectos más conocidos de la levodopa, se atribuye a su capacidad de incrementar los niveles cerebrales de catecolaminas y

de sus metabolitos, lo que descarta factores extrafarmacológicos<sup>158</sup>. Muchos pacientes que reciben dosis inadecuadas de levodopa, sobre todo en los estados “off”, pueden presentar agitación; cuando aparece hay que distinguirla de una agitación primaria, que tiene un tratamiento distinto<sup>157</sup>.

La ansiedad aparece con frecuencia en los estados “off”, aunque puede estar presente durante todo el día con independencia de la sintomatología parkinsoniana. Su frecuencia es elevada<sup>165</sup>, y en los períodos “on-off” 2 de cada 3 enfermos la experimentan en la fase “off”<sup>166</sup>. La intensidad de la ansiedad está en relación con el empeoramiento de la capacidad motora y con la duración de la enfermedad. Como argumento en sentido contrario, cabe señalar que los pacientes con respuesta estable no presentan cambios significativos en la ansiedad y en la incapacidad motora<sup>167</sup>.

En pacientes con EP de larga duración y tratamiento mantenido con levodopa pueden presentarse ataques de pánico, que son estados episódicos de ansiedad grave caracterizados por síntomas psicológicos, vegetativos y somáticos. Entre ellos se incluyen: náuseas, vómitos, disnea, sudoración, vértigo, intranquilidad psicomotora, temblor y malestar general importante. Es una complicación poco frecuente, que se manifiesta ocasionalmente coincidiendo con los períodos “off” y siempre más tardíamente que las discinesias y las fluctuaciones motoras. Su fisiopatología no está aclarada, a pesar que se relaciona con una disminución de la concentración plasmática de levodopa<sup>168,169</sup>.

Los trastornos fóbicos de los EP se caracterizan por un miedo irracional a sufrir caídas, a las aglomeraciones y a otras situaciones de trato social, en las que los pacientes tienen permanentemente la sensación de estar siendo observados. No son excesivamente frecuentes al comienzo de la enfermedad, lo que sugiere su relación con la evolución natural de la misma. Lo habitual es que se evidencien en los estadios avanzados y en pacientes tratados crónicamente con levodopa<sup>168</sup>.

## 5.2. Trastornos afectivos

La depresión es una manifestación frecuente en la EP. Su prevalencia es elevada, entre el 20-30%, alcanzando en algunos estudios el 47%. La mayoría de estos pacientes tratados con levodopa experimentan una mejoría de su estado de ánimo, que se supone debida a la recuperación de su déficit motor. Sin embargo, en ocasiones se agrava el cuadro depresivo y a veces se llega al suicidio<sup>170-172</sup>. Otros autores, por el contrario, no solo no consideran la depresión como un efecto adverso del tratamiento crónico con levodopa, sino que afirman que tiene un efecto beneficioso sobre dicha patología<sup>173</sup>.

El diagnóstico de un trastorno afectivo en la EP puede ser difícil por la coincidencia de algunos síntomas comunes de ambas patologías (lentitud psicomotora, disminución de la concentración, alteraciones del sueño, pérdida de fuerza). En realidad, estas manifestaciones tienen una frecuencia similar en los pacientes con EP deprimidos y en los que no lo están. No obstante, ciertos

síntomas claramente depresivos (preocupación, pérdida de interés, tendencias suicidas, disminución de la libido e insomnio) son más comunes en los pacientes parkinsonianos deprimidos<sup>174</sup>.

Existe una gran disparidad sobre las cifras de la frecuencia de aparición de la depresión como complicación de la levodopa, y esto quizás se deba a la elevada incidencia de este trastorno afectivo en la EP. La consecuencia es que a veces no se valora como una complicación del tratamiento y en otras, por el contrario, se considera secundaria al mismo. Por este motivo conviene hacer una evaluación exhaustiva antes de planificar e instaurar el tratamiento antiparkinsoniano<sup>158</sup>.

La hipomanía es muy rara en la EP. En un estudio que incluyó 49 pacientes<sup>175</sup>, sólo uno reunía los criterios necesarios para diagnosticar episodios maníacos ¡que lo presentó 20 años después de comenzar la enfermedad!. Esta frecuencia tan reducida sugiere una coincidencia temporal en vez de una relación causal. La hipomanía se ha descrito como un efecto colateral de la levodopa en pacientes con EP postencefálica<sup>176</sup>. Esta situación ocurre en pocos pacientes y cuando sucede es difícil distinguirla de la reacción euforizante ante una mejoría de los síntomas motores de la enfermedad. El tener antecedentes personales maníacos es un factor de riesgo importante, pero su incidencia tampoco es elevada (1-8%)<sup>158,159</sup>. Con relativa frecuencia puede haber una superposición con la hiperactividad, la inquietud y la agitación, aunque la hipomanía suele manifestarse con otros síntomas: ideas de grandeza, fuga de



ideas, pensamientos tangenciales, pseudoefuforia y valoración defectuosa de las situaciones sociales comunes.

### 5.3. Psicosis

Las alteraciones de la conducta y la psicosis inducida por levodopa se conocieron desde poco tiempo después de introducir este fármaco en el tratamiento de la EP<sup>177,178</sup>. Todavía hoy, se consideran las complicaciones tardías de la enfermedad más difíciles de tratar; además, se asocian a una mayor mortalidad precoz<sup>156</sup>. La psicosis, en concreto, es la manifestación psiquiátrica más limitante de las producidas por el tratamiento antiparkinsoniano. Los fármacos asociados a su aparición son aquellos con acción dopaminérgica y los anticolinérgicos.

Alrededor del 18% de los tratados con levodopa sufren un episodio agudo y reversible de psicosis<sup>159,179</sup>. Estos episodios incluyen un abanico amplio de alteraciones del pensamiento y de las emociones<sup>180,181</sup>. En realidad, pueden adoptar muchas formas, desde un enlentecimiento discreto del pensamiento o alucinaciones benignas (sobre todo nocturnas), hasta un estado confusional agudo o una verdadera psicosis. Esta última se puede calificar como psicosis inducida por fármacos (PIF). Los síntomas más comunes en la PIF de la EP son las ideas delirantes, la paranoia y las alucinaciones visuales, y se acompañan a menudo de un estado confusional, asociado a un empeoramiento de la orientación, el razonamiento y la memoria<sup>182,183</sup>.

Los pacientes con antecedentes de alteración psiquiátrica, demencia o EP postencefalítica tienen un riesgo mayor de presentarla<sup>184</sup>. Una estimulación excesiva del sistema dopaminérgico en los circuitos mesolímbico y mesocortical, es la explicación actual a estas manifestaciones psiquiátricas en los pacientes con EP<sup>185</sup>.

Las ideas delirantes, o falsas creencias irrefutables por cualquier argumentación lógica, se diferencian claramente de las alucinaciones<sup>154</sup>. Suelen consistir en sistemas paranoide-persecutorios sin delirio<sup>186</sup>. Algunos factores, como la edad y la demencia, aumentan el riesgo de su aparición<sup>159</sup>. Tardan en manifestarse un mínimo de 2 años después de haber comenzado el tratamiento con levodopa<sup>157</sup>.

Las alucinaciones aparecen con una incidencia del 20% en pacientes tratados con levodopa<sup>157</sup>, probablemente por estimulación de los receptores dopaminérgicos mesolímbicos<sup>185,186</sup>. Suelen presentar síntomas prodrómicos como ansiedad, agitación, ensoñaciones, pesadillas, inseguridad personal y pensamientos extraños<sup>187</sup>. Generalmente se manifiestan con dosis altas de levodopa y ocurren con un estado de conciencia normal, sin delirio. Estas alucinaciones son figuraciones visuales, nocturnas, recurrentes y estereotipadas para cada paciente, que no le causan temor y que habitualmente tienen relación con miembros de su familia o con animales domésticos.

#### 5.4. Trastornos cognitivos

La incidencia de demencia en pacientes con EP varía, según los distintos estudios realizados, entre el 15-20%<sup>188,189</sup>. Esta variabilidad puede deberse a la selección de los enfermos, la definición utilizada de demencia o las pruebas utilizadas para la valoración de las funciones intelectuales<sup>184</sup>. La prevalencia aumenta con la duración de la enfermedad y con la edad, llegando en algunos estudios al 65% de los parkinsonianos cuando sobrepasan los 85 años de edad<sup>189</sup>.

Es bien conocida la potencialidad de la levodopa para producir complicaciones psiquiátricas, pero en relación con la función intelectual es todavía incierta<sup>190</sup>. Ello se debe en parte al desconocimiento de las bases anatómicas de la demencia en la EP<sup>191</sup>. Al comienzo del tratamiento se produce una mejoría de la sintomatología motora, con una sensación de bienestar que alivia algunos parámetros cognitivos. Este estado inicial puede seguirse de un deterioro que llega incluso a un estado confusional, sobre todo en pacientes demenciados<sup>157</sup>.

Diversos estudios<sup>192,193</sup> han demostrado que la levodopa mejor la función intelectual en la EP, aunque en otros no se refieren efectos significativos<sup>194</sup>. En dos de ellos, en los que no se usaron grupos controles (estudios abiertos), no se observó con la levodopa un beneficio sostenido de las funciones cognitivas<sup>195,196</sup>. Sin embargo, en estudios controlados pueden observarse mejorías transitorias de determinadas funciones, como el tiempo de reacción y la memoria retardada, aunque difíciles de apreciar por el paciente<sup>197,983</sup>. Otros autores<sup>199,200</sup> refieren que las variaciones de los niveles de dopamina plasmática en pacientes con

fluctuaciones motoras tratados con levodopa, proporcionan resultados peores en las pruebas que analizan funciones del lóbulo frontal (fluidez verbal en los estados “off”, aprendizaje asociativo y de clasificación en los estados “on”, etc.); ello sugiere la existencia de un estado confusional. Algún investigador<sup>201</sup> ha observado que la retirada de la levodopa empeora los resultados de las pruebas que miden la función del lóbulo frontal, lo que indica que el fármaco puede mejorar ciertas funciones cognitivas. Este beneficio es de duración incierta y depende en parte de la estabilidad de los niveles de dopamina.

### 5.5. Otras alteraciones mentales

El tratamiento con levodopa se asocia con alteraciones del sueño, como la fragmentación con frecuentes despertares, disminución del sueño profundo e insomnio<sup>202</sup>. Con frecuencia, los fármacos dopaminérgicos pueden inducir pesadillas y ensoñaciones, que generalmente se manifiestan tras varios años de tratamiento; estos trastornos ocurren sobre todo con dosis altas de levodopa<sup>182,183</sup>. Otras alteraciones del sueño relacionadas con la levodopa son los terrores nocturnos, que se caracterizan por gritos y verbalizaciones durante el sueño y por la amnesia absoluta de estos hechos al despertar. La levodopa también puede producir, aunque no con frecuencia, somnolencia, especialmente en pacientes con estados avanzados de la enfermedad; se manifiesta más con la presentación de levodopa de liberación retardada, probablemente por el comienzo gradual de su acción<sup>203</sup>. Otra manifestación que puede estar presente

es el síndrome de piernas inquietas, que se observa durante el efecto “wearing off” característico de la levodopa, y que debe diferenciarse de la acatisia<sup>204</sup>.

Las alteraciones sexuales son frecuentes en la EP y están mejor estudiadas en el varón, posiblemente por motivos culturales. Consisten fundamentalmente en disminución de la libido e impotencia por disfunción eréctil<sup>154,160,205-207</sup>. La recuperación de la función sexual puede estar relacionada con la mejoría de los síntomas motores de la enfermedad, pero un incremento de la libido e hipersexualidad inapropiada suelen ocurrir con niveles séricos elevados de levodopa<sup>173,208</sup>. Sin embargo, la disfunción sexual puede depender de otros factores, como limitación física, depresión y factores sociales<sup>206</sup>. Los pacientes con predisposición conductual previa pueden presentar conductas sexuales aberrantes<sup>208</sup>.

## 5.6. Fisiopatología

En la mayoría de los pacientes con EP la aparición de trastornos psiquiátricos está relacionada con la levodopa, sola o en combinación con otros fármacos antiparkinsonianos. En casi todos los enfermos los síntomas mentales se manifiestan cuando están tomando solamente levodopa, siendo su aparición infrecuente en tratamientos prolongados con anticolinérgicos o amantadina. Ello abona el papel de la levodopa en la aparición de los síntomas psiquiátricos<sup>186</sup>, probablemente por la alteración de la respuesta del cerebro y de sus receptores dopaminérgicos<sup>209</sup>. El trastorno consistiría en que la estimulación crónica de los

receptores dopaminérgicos, por levodopa o por agonistas dopaminérgicos, induce un estado de hipersensibilidad de tales receptores que sería la responsable final de los efectos adversos de esta naturaleza<sup>210</sup>.

Estos hechos se han relacionado con las discinesias, coreas y psicosis que aparecen con la administración crónica de anfetaminas, y que se creen debidas a la hipersensibilidad crónica inducida por agonistas dopaminérgicos<sup>209,211,212</sup>. La misma interpretación se hace de las discinesias que aparecen en el tratamiento crónico con levodopa, en las que la hipersensibilidad de los receptores producida por la estimulación dopaminérgica continuada se considera el factor fisiopatológico más importante<sup>210,213</sup>.

Estas consideraciones pueden extenderse a las manifestaciones psiquiátricas secundarias al tratamiento prolongado con levodopa. Se supone que la exposición crónica a la levodopa produce hipersensibilidad de los receptores dopaminérgicos ante una estimulación posterior.

Esta hipersensibilidad no está limitada al uso crónico de anfetaminas o levodopa, y se daría también en la corea de Huntington. En ella se asocia a un trastorno delirante-alucinatorio, probablemente relacionado con el efecto exagerado de una cantidad normal de dopamina sobre un receptor dopaminérgico alterado<sup>212,214</sup>.

Estudios experimentales<sup>212</sup> en psicosis funcionales que presentaban parkinsonismo inducido por el tratamiento antipsicótico revelaron que la administración de levodopa exacerbó la psicosis, con alucinaciones

sobreañadidas a los trastornos del pensamiento, lo que sugiere una hipersensibilidad de los receptores dopaminérgicos en la corteza cerebral y en el sistema límbico. La probable hipersensibilidad de estos receptores en la esquizofrenia puede ocurrir en el estriado, aunque las evidencias disponibles señalan que la alteración dopaminérgica se localiza en el sistema mesolímbico<sup>186,212,215</sup>.

Los síntomas mentales secundarios al tratamiento crónico con levodopa se comprenden mejor si se considera que existe una división funcional en las neuronas del estriado: facilitadoras e inhibidoras de la dopamina<sup>212</sup>. La fisiopatología de la EP implica una deficiencia crónica de estimulación en los receptores dopaminérgicos de las neuronas del estriado, que desde el punto de vista histológico son completamente normales. Esta deficiencia funcional, responsable de los síntomas cardinales de la enfermedad, afecta fundamentalmente a las neuronas estriatales inhibidoras<sup>212,216</sup>. Al mismo tiempo, las neuronas estriatales facilitadoras también sufren la deficiencia funcional dopaminérgica, que es la responsable de la hipersensibilidad que presentan los receptores específicos a la dopamina y a la levodopa exógenas<sup>212</sup>.

Según esta teoría, la hipersensibilidad por deficiencia funcional de dopamina es operativa en la fase inicial de la exposición a la levodopa exógena. Posteriormente, tras la administración prolongada de levodopa, puede entrar en juego la hipersensibilidad inducida por el agonista. Ello hace posible que las neuronas dopamino-facilitadoras del estriado puedan excitarse con facilidad y

anormalmente frente a la estimulación dopaminérgica. Esto explicaría las discinesias y, posiblemente, a los síntomas mentales inducidos por levodopa. Este conjunto de acontecimientos explicarían la aparición bimodal de las alteraciones psiquiátricas de la levodopa, con un pico en el primer año de tratamiento y otro más importante a los tres años. El primer pico puede estar en relación con la hipersensibilidad por deficiencia funcional crónica, mientras que el segundo resultaría de una hipersensibilidad crónica inducida por agonistas dopaminérgicos<sup>186</sup>.

Pese al claro predominio de la hipótesis dopaminérgica en la fisiopatología de la EP, se ha sugerido que la insuficiencia de los sistemas serotoninérgicos también desempeña un papel a considerar<sup>217</sup>. Existen numerosas interacciones, directas e indirectas, entre neuronas dopaminérgicas y serotoninérgicas, y es posible que el exceso de dopamina formada a partir de la levodopa administrada incremente la liberación de serotonina. Por otra parte, no hay que olvidar que la levodopa exógena puede ser captada por las terminaciones serotoninérgicas y, tras sufrir el ataque de un enzima que la descarboxila, ser transformada en dopamina. Este mismo enzima, la descarboxilasa de L-aminoácidos aromáticos, cataliza también la conversión de levodopa a dopamina en las terminaciones dopaminérgicas y la de 5-hidroxitriptófano a serotonina en las terminaciones serotoninérgicas. Así, la toxicidad neuropsiquiátrica de la levodopa puede relacionarse con una transformación, añadida y no fisiológica, de serotonina en dopamina por la



estimulación de los receptores serotoninérgicos del sistema límbico y de la corteza.

## 5.7. Tratamiento

En este punto, en concordancia con la justificación y objetivos de la presente Tesis Doctoral, pueden distinguirse dos grandes apartados: el de los trastornos psicóticos y el de las demás patologías yatrogénicas de la levodopa.

### 5.7.1. De la psicosis

En los trastornos psicóticos la primera medida será actuar sobre las posibles causas etiológicas (alcohol, barbitúricos, etc.). A continuación, se deberá efectuar el bloqueo selectivo de la transmisión dopaminérgica en el sistema límbico sin que haya repercusión sobre el sistema motor estriado. Disminuyendo la dosis de fármacos dopaminérgicos se logra a menudo la mejoría de la toxicidad neuropsiquiátrica, aunque en ocasiones se produce también disminución de la capacidad motora<sup>88</sup>. Esta reducción debe hacerse comenzando por los fármacos con menor eficacia en el tratamiento de los síntomas motores de la EP. Los primeros que deben suprimirse son la selegilina y la amantadina, seguidos de los anticolinérgicos y los agonistas dopaminérgicos. En ocasiones es difícil llevar a cabo este ajuste posológico, bien porque el paciente esté confuso y con buena movilidad, bien porque esté lúcido y con movilidad disminuida. Si esto no fuese suficiente, se reducirá y se

fragmentará la dosis de levodopa, aún con el riesgo que empeore la EP. A veces puede ser necesario suprimir totalmente la levodopa, aunque hay que valorar bien los riesgos de esta decisión<sup>180</sup>.

Si ninguna de estas medidas fuese efectiva, está indicado administrar antipsicóticos (neurolepticos). Los más eficaces son el haloperidol, la perfenacina y la clorpromacina; su utilidad, que se debe al bloqueo de los receptores de dopamina, se ve limitada por el empeoramiento motor que producen en los enfermos parkinsonianos. El más recomendable ha sido hasta hace poco la tioridacina, que mejora notablemente las alucinaciones. Si empeoran los síntomas motores, o no mejoran los psicóticos, se producía una situación de bloqueo terapéutico de difícil solución.

Este inconveniente se ha obviado en gran parte con la incorporación de un nuevo grupo de antipsicóticos. Estos, denominados atípicos por presentar junto a su eficacia antipsicótica, especialmente sobre los síntomas negativos, una reducida capacidad para producir un cuadro extrapiramidal y unas características farmacológicas especiales, han cambiado el manejo de la PIF que aparece en estos pacientes<sup>180,218-221</sup>. Hasta el momento, se incluyen en este grupo los siguientes compuestos: clozapina (CLZ), risperidona (RP), olanzapina (OLZ) y quetiapina (QTP)<sup>222-228</sup>.

La CLZ, el primero de ellos comercializado, tiene una afinidad elevada hacia el receptor dopaminérgico  $D_4$ , al que bloquea intensamente, aunque también es antagonista sobre los receptores  $D_1$  y  $D_2$ <sup>218</sup>. Los resultados obtenidos

sugirieron una mejoría en el 75% de los pacientes con EP y PIF, sin agravamiento de los síntomas motores, que hicieron se considerara el tratamiento inicial de la PIF<sup>220,229</sup>. El principal de sus inconvenientes es el cortejo de efectos adversos, entre los que se incluyen confusión, sedación, hipotensión, crisis convulsivas y, el más grave de todos, agranulocitosis<sup>230,231</sup>.

La RP es otro antipsicótico atípico, que actúa como antagonista selectivo de los receptores dopaminérgicos D<sub>2</sub> y serotoninérgicos 5-HT<sub>2</sub>. Estudios abiertos han demostrado su capacidad antipsicótica, aunque unida al inconveniente de producir efectos extrapiramidales; eso explica que se haya desechado su empleo en la PIF<sup>232,233</sup>.

La OLZ ha sido el siguiente neuroléptico atípico ensayado en la PIF de los pacientes con EP. Bloquea un amplio espectro de receptores: dopaminérgicos (D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>4</sub>), histaminérgicos (H<sub>1</sub>), adrenérgicos (K<sub>1</sub>), (muscarínicos (M<sub>1</sub>) y serotoninérgicos (5-HT<sub>2A,2C</sub>)<sup>234</sup>. Al contrario que la CLZ y la RP no produce agranulocitosis, apenas eleva la prolactinemia (que, además, es transitoria) y casi no produce extrapiramidalismo<sup>227,235,236</sup>. Cuando se ha empleado como antipsicótico general, las reacciones adversas de aparición espontánea que ha provocado con más frecuencia son las siguientes: somnolencia, agitación, astenia, nerviosismo, hostilidad y reacción paranoide; con una incidencia menor se han descrito: cefalea, vértigo, insomnio, estreñimiento, ansiedad, ganancia de peso, sequedad de boca y elevación de las transaminasas<sup>237,238</sup>. De todas ellas, cuando se hacen estudios comparativos con placebo, las que aparecen más

frecuentemente con la OLZ son: ganancia de peso (0-12%), estreñimiento (6-15%) y somnolencia (12-39%). Algunas de las reacciones adversas (estreñimiento, sequedad de boca), son dosis dependientes y se deben al bloqueo por la OLZ de los receptores colinérgicos; su incidencia, incluso empleando dosis elevadas, es reducida<sup>237,238</sup>.

La QTP, relacionada estructuralmente con la CLZ y la OLZ, bloquea preferentemente receptores serotoninérgicos (5-HT<sub>2</sub>), histaminérgicos (H<sub>1</sub>), adrenérgicos (alfa<sub>1,2</sub>) y, en menor medida, los dopaminérgicos (D<sub>2</sub>); carece de acción sobre los receptores muscarínicos<sup>239-243</sup>.

El remoxipride, antagonista de los receptores dopaminérgicos D<sub>2</sub>, es útil en las alucinaciones producidas por el tratamiento crónico con levodopa. A dosis bajas no empeora los síntomas parkinsonianos; otra ventaja es que sus efectos persisten durante meses, incluso después de su supresión<sup>244</sup>.

Otro fármaco beneficioso para el tratamiento de las alucinaciones es el ondansetrón. Se trata de un antagonista de los receptores de serotonina 5-HT<sub>3</sub>, cuya principal indicación es la profilaxis y tratamiento de las náuseas/vómitos de los pacientes neoplásicos que reciben quimioterapia<sup>245</sup>. No obstante, en los pacientes con EP, déficit cognitivo y PIF mejora ostensiblemente la sintomatología psiquiátrica<sup>217</sup>.

### 5.7.2. De los restantes cuadros psiquiátricos

El de la agitación debe ser individualizado, tras valorar si es primaria o secundaria a la medicación antiparkinsoniana. En el primer caso, el tratamiento debe hacerse con benzodiazepinas, siendo la más útil el alprazolam (0,5-3 mg/día, con reajuste en pacientes ancianos a 0,5-1 mg/día). También resultan útiles el diazepam y el lorazepam. Si la agitación es secundaria, lo primero que hay que hacer es una valoración de todos los antiparkinsonianos que recibe el paciente, suprimiendo por el siguiente orden los potencialmente más responsables: selegilina, amantadina, agonistas dopaminérgicos y anticolinérgicos. Si persistiese la agitación hay que reducir gradualmente la levodopa, evitando en lo posible la incapacidad motora.

Cuando la ansiedad se manifiesta en los períodos “off” deben regularse las dosis; si a pesar de esta medida persiste, hay que utilizar ansiolíticos: diazepam (10-20 mg/día), alprazolam (0,5-3 mg/día), o lorazepam (0,5-6 mg/día). Caso de no obtener mejoría con las benzodiazepinas puede asociarse imipramina (75-150 mg/día) o buspirona (15-30 mg/día), vigilando la aparición de reacciones adversas como la confusión o la hipotensión arterial.

En los ataques de pánico que ocurren durante los períodos “off” se debe reajustar la levodopa, y si esto no fuese suficiente puede administrarse clonazepam (1-6 mg/día). También son útiles la imipramina y los inhibidores de la recaptación de serotonina; en casos refractarios a estas medidas cabe recurrir a la terapia electroconvulsiva<sup>204</sup>.

El tratamiento adecuado de la sintomatología específica de la EP puede mejorar la depresión, aunque hay autores que discrepan de esta opinión<sup>213</sup>. Los fármacos propios para esta patología, los antidepresivos tricíclicos, mejoran a más de la mitad de los pacientes parkinsonianos. La amitriptilina, debido a su efecto sedante, puede ser útil en los pacientes que presentan alteraciones del sueño; no obstante, sus efectos adversos anticolinérgicos y ortostáticos pueden limitar su uso. La nortriptilina, mejor tolerada, es una buena alternativa. En los últimos años se están utilizando en el tratamiento de la depresión de los pacientes parkinsonianos los inhibidores de la recaptación de la serotonina (fluoxetina, paroxetina, sertralina, etc.); los estudios realizados ofrecen buenos resultados. No obstante, se ha descrito el empeoramiento de la sintomatología de la EP con la fluoxetina<sup>246</sup>.

Otro fármaco útil es la mianserina, no relacionada estructuralmente con los tricíclicos y que carece de sus efectos adversos anticolinérgicos. La selegilina, un inhibidor selectivo de la MAO-B, además de ser usada en la EP como neuroprotector tiene un ligero efecto antidepresivo. En caso de depresión grave, cuando no hay respuesta a los tratamientos convencionales puede necesitarse la terapia electroconvulsiva, que incluso produce una mejoría transitoria de los síntomas de la EP<sup>247,248</sup>.

La hipomanía es poco frecuente y de difícil tratamiento. Su aparición se considera como un efecto adverso de la selegilina. En tal caso, la primera medida será la supresión de dicho fármaco y a continuación, retirar los agonistas

dopaminérgicos y ajustar la dosis de levodopa<sup>249</sup>. El litio y los neurolépticos pueden ser útiles, aunque estos últimos empeoran los síntomas de la EP<sup>168</sup>.

El tratamiento de los trastornos cognitivos inducidos por fármacos antiparkinsonianos<sup>184,204</sup> consiste en reducir o suprimir los que se consideren causantes, tratando al mismo tiempo de evitar el empeoramiento de los síntomas motores de la EP. Cuando hay deterioro de la memoria se deben suprimir los anticolinérgicos, los antidepresivos tricíclicos y la amantadina. Si el síntoma dominante es la confusión, a la supresión de los anteriores se deben añadir la selegilina y los agonistas dopaminérgicos. Caso que persistiera la confusión se debe reducir la dosis de levodopa.

## **II. PLANTEAMIENTO**



La PIF en la EP avanzada es una complicación frecuente, y a menudo incapacitante, que ocurre en el 5-8% de estos pacientes<sup>180,250-252</sup>. Cursa con pesadillas, alucinaciones e ilusiones paranoides<sup>253</sup>, que se creen debidas a la estimulación de receptores dopaminérgicos de los sistemas mesolímbico y mesocortical. La edad avanzada y la disfunción cognitiva previa aumentan el riesgo de padecerla<sup>254,255</sup>.

Estos enfermos (EP + PIF) tienen mayor riesgo de ingreso en instituciones<sup>256</sup>, mayor morbimortalidad<sup>156,254,255</sup>, y plantean un problema en su cuidado y tratamiento para los familiares y para los facultativos, respectivamente. La primera aproximación para el manejo de los síntomas psicóticos se basa en la reducción de los fármacos dopaminomiméticos hasta que se resuelva la psicosis, pero esto conlleva un deterioro motor. Otra posibilidad consiste en el empleo de neurolépticos clásicos como el haloperidol, pero entre el 50 y el 75% de los pacientes tratados con estos fármacos presentan síntomas extrapiramidales (incluyendo los parkinsonianos)<sup>257-259</sup>. Surge así, la disyuntiva de elegir entre mejorar la psicosis o la clínica motora.

Recientemente ha surgido un nuevo subgrupo de neurolépticos, llamados atípicos en contraposición a los anteriores, que abren la posibilidad de tratar la psicosis sin disminuir la medicación antiparkinsoniana y sin afectar significativamente la función motora<sup>260</sup>. Esta característica se cree debida a que tienen mayor afinidad por los receptores de serotonina 5HT<sub>2</sub> que por los de dopamina<sup>260,261</sup>. El primero de estos neurolépticos fue la CLZ, que en diversos

estudios demostró la disociación entre la mejoría de los síntomas psicóticos y la falta de afectación de la función motora<sup>262-264</sup>. Como desventaja importante cabe señalar que el 0,6-1,2 % de los enfermos tratados con CLZ presenta agranulocitosis, lo que obliga a controles hematológicos de forma periódica<sup>230,231</sup>.

Posteriormente han aparecido otros neurolépticos atípicos que buscaban superar las desventajas de la CLZ. La RP demostró que, incluso a dosis bajas, provocaba deterioro de la función motora, por lo que se descartó para esta indicación. La OLZ, mantiene al parecer la eficacia clínica antipsicótica sin afectación motora ni producción de agranulocitosis, tan propios de la CLZ<sup>265</sup> (hasta ahora sólo se ha descrito un caso de agranulocitosis atribuible a la OLZ)<sup>266</sup>. Del último antipsicótico atípico comercializado, la QTP, no se tiene aún suficiente experiencia clínica para poder valorar su empleo en estos pacientes, aunque parece que puede ser un eficaz antipsicótico sin empeorar la clínica motora.

Entre los años 1.996 (en el que se introdujo en terapéutica) y 2.000 se han publicado diferentes trabajos de investigación con OLZ (Tabla I)<sup>228,267-277</sup>, en los que hay consenso en cuanto a su eficacia antipsicótica, pero no respecto a su repercusión sobre la clínica extrapiramidal de estos pacientes. A la vista del escaso número de estudios publicados, de que todos excepto uno presentan como denominador común el ser abiertos (sin grupo control), y de incluir pocos enfermos, los resultados obtenidos no son concluyentes sobre las ventajas y los

inconvenientes de la OLZ en esta indicación. Por esa razón, está justificado seguir realizando estudios que permitan fijar definitivamente su papel.

La presente Tesis Doctoral tiene como objetivos:

- 1.- Valorar la capacidad antipsicótica de la OLZ en pacientes con EP y PIF
- 2.- Cuantificar la repercusión de la OLZ sobre la función motora de esos pacientes.

**Tabla 1.** Estudios publicados con OLZ en la PIF de la EP (1996-2000)

Año	Primer autor	Revista	Pacientes	OLZ <sup>a</sup>	Mejoran PIF <sup>b</sup>	Deterioro motor <sup>b</sup>
1996	Wolters <sup>228</sup>	Neurology	15	6,5	15 (100)	0 (0)
1998	Jiménez <sup>267</sup>	Neurology	2	5	1 (50)	2 (100)
1998	Friedman <sup>268</sup>	Neurology	10	ND	5 (50)	6 (60)
1999	Friedman <sup>269</sup>	Clin Neurph	12	4,4	12 (100)	7 (58)
1999	Weiner <sup>270</sup>	Mov Disord	21	5	13 (72)	9 (43)
1999	Churhyard <sup>271</sup>	Mov Disord	22	7,5	17 (77)	0 (0)
1999	Graham <sup>272</sup>	J N Neus Ps	5	5	5 (100)	4 (80)
1999	Molho <sup>273</sup>	Mov Disord	11	6,3	9 (82)	9 (82)
1999	Stover <sup>274</sup>	Neurology	18	ND	12 (66)	8 (44)
1999	Rudolf <sup>275</sup>	Eur Psychia	1	ND	ND	1 (100)
1999	Aarsland <sup>276</sup>	J Nps Cl N	21	ND	17 (80)	0 (0)
2000	Goetz <sup>277</sup>	Neurology	7	11,4	7 (100)	6 (85)

OLZ: olanzapina      PIF: psicosis inducida por fármacos

EP: enfermedad de Parkinson    a: dosismg/día    b: n (%)    ND: no disponible

### **III. MATERIAL Y MÉTODOS**

Se ha realizado un estudio retrospectivo sobre una serie de casos (14 pacientes, 5 hombres y 9 mujeres), diagnosticados, tratados y seguidos en la Unidad de Trastornos del Movimiento (Servicio de Neurología) del Hospital Universitario “Virgen Macarena”, durante el período marzo 1.997- junio 1.999. Todos los pacientes estaban diagnosticados de EP y PIF. Cinco de los pacientes presentaban una evaluación cognitiva inferior a 24 antes de comenzar el tratamiento antipsicótico.

Sólo se pudo llevar a cabo el seguimiento en 12 pacientes (5 hombres y 7 mujeres). Los 2 que no completaron el estudio eran mujeres de 76 y 81 años, respectivamente; una de ellas falleció por causas ajenas a su proceso neurológico (neumonía por aspiración) y la otra abandonó (no acudió a las citas programadas). El tiempo de evolución de la EP varió entre 5 y 23 años (media  $12,8 \pm 6,0$ ). El período de seguimiento osciló entre 2 y 27 meses (media:  $12,5 \pm 6,4$ ). Las edades de los pacientes estaban comprendidas entre 50 y 83 años (media:  $67,5 \pm 7,7$ ). Las características demográficas y clínicas de los pacientes aparecen en la Tabla II.

Los criterios para su inclusión en el estudio fueron:

- estar diagnosticados de EP (debían de presentar los 3 síntomas siguientes: temblor de reposo, rigidez y bradicinesia).
- seguir tratamiento crónico con levodopa, y que esta proporcionara una respuesta eficaz.

- no estar en tratamiento coadyuvante con amantadina ni con anticolinérgicos.

- presentar síntomas psicóticos provocados por la levodopa; el diagnóstico de esta psicosis tóxica se efectuó según los criterios de la última revisión del DSM IV ( Anexo 1).

- recibir tratamiento crónico con OLZ, a dosis iniciales de 2,5 -5 mgr/24h.

Para su enfermedad de base (EP) todos los pacientes recibían levodopa; además, seis de ellos recibían tratamiento complementario con agonistas dopaminérgicos (tres con pergolide, dos con bromocriptina y uno con pergolide y selegilina) (Tabla III). Fue necesario modificar la posología de la levodopa al incorporar la OLZ para el tratamiento de la PIF (Tabla IV).

Algunos de los pacientes (4 en concreto, uno de ellos la que falleció) habían sido tratados previamente con otro antipsicótico atípico (CLZ), por lo que antes de incluirlos en el estudio se les sometió a un periodo de lavado de 2 semanas. Los 12 pacientes del estudio fueron tratados de su PIF con OLZ, tras obtener de todos ellos su consentimiento informado. Se inició la terapéutica antipsicótica a dosis de 2,5 ó 5 mg/día de OLZ (administrada en una sola toma diaria por la noche) en función de la severidad de los síntomas psicóticos. La dosis se mantuvo o se fue incrementando de 2,5 en 2,5 mg/día en función del resultado obtenido en la sintomatología psicótica, sin llegar a sobrepasar en ningún caso la dosis de 10 mg/día. Las características farmacológico-terapéuticas de los pacientes están recogidas en la Tabla III.

Los enfermos fueron revisados periódicamente (aproximadamente cada 30-45 días), y en cada visita se les sometía a las siguientes exploraciones:

- obtención del peso corporal.
- exploración analítica (hemograma completo para descartar agranulocitosis, y bioquímica que incluía el perfil hepático).
- evaluación de los síntomas psicóticos mediante la Escala PANSS (Anexo 2).
- evaluación de los aspectos motores de la EP mediante la subescala motora UDPRS (Anexo 3).
- evaluación del grado evolutivo de la EP mediante los estadios de Hoehn y Yahr (Anexo 4).
- evaluación del grado de dependencia del paciente mediante la escala de las actividades de la vida diaria de Schwab and England (Anexo 5).
- evaluación del estado cognitivo mediante el Mini-Examen Cognitivo (Anexo 6).
- detección de efectos adversos (Anexo 7).

Las variables principales del estudio fueron:

- síntomas (positivos y negativos) de la psicosis.
- afectación motora de la EP.

Como variables secundarias se utilizaron:

- grado evolutivo de la EP.
- grado de dependencia del paciente.



- estado cognitivo del paciente.
- efectos adversos de la medicación.

Se confeccionó una hoja de recogida de datos, con estructura adecuada a los fines del estudio, que contenía todos los “items” necesarios para la realización del mismo. Tales datos se obtuvieron de las historias clínicas de los pacientes.

La búsqueda bibliográfica informatizada (Medline) se efectuó entre 1.977 y el 2.000, utilizando como palabras clave: olanzapine, Parkinson’s disease y psychosis.

### **III. I. TABLAS Y ANEXOS DE MATERIAL Y MÉTODOS**

**Tabla II. Características clínicas y demográficas de los pacientes**

Paciente	Edad <sup>a</sup>	Sexo	Peso <sup>b</sup> (kg)	Peso <sup>c</sup> (kg)	Años de EP	Seguimiento <sup>d</sup>
1	74	Mujer	60,0	63,1	6	16
2	69	Varón	73,4	69,8	12	17
3	50	Varón	97,0	96,7	8	27
4	61	Varón	72,8	68,7	20	18
5	67	Mujer	44,4	42,6	18	12
6	64	Varón	70,3	70,4	17	10
7	67	Mujer	87,5	83,3	5	11
8	62	Varón	81,0	83,7	23	10
9	72	Mujer	ND	ND	5	14
10	70	Mujer	ND	ND	18	3
11	71	Mujer	ND	ND	13	10
12	83	Mujer	ND	ND	9	2

a: años b: pre-olanzapina c: post-olanzapina d: meses

EP: enfermedad de Parkinson ND: no disponible

**Tabla III. Características farmacológico-terapéuticas de los pacientes**

Paciente	CLZ previa	OLZ inicial <sup>a</sup>	OLZ máxima <sup>a</sup>	Antiparkinsonianos <sup>b</sup>
1	No	5	5	Pergolida
2	No	2,5	2,5	-
3	Si	2,5	5	-
4	No	5	5	Bromocriptina
5	No	5	5	-
6	Si	5	7,5	-
7	No	2,5	5	-
8	Si	5	10	Pergolida
9	No	2,5	5	Pergolida
10	No	2,5	7,5	Pergolida, Selegilina
11	No	5	7,5	Bromocriptina
12	No	2,5	2,5	-

CLZ: clozapina    OLZ: olanzapina    a: mg/día    b: además de levodopa

**Tabla IV. Dosis de levodopa (mg/día) antes, durante y después de la incorporación de olanzapina al tratamiento**

Paciente	Iniciales	Intermedias	Finales
1	300	400	600
2	2200	2300	1950
3	900	1200	1500
4	1300	1600	1650
5	1050	1200	1350
6	1050	1050	1100
7	450	450	450
8	1700	1600	1900
9	1200	1100	1200
10	950	-	950
11	1700	1800	1850
12	800	-	800

**Anexo 1. Criterios diagnósticos de trastorno psicótico inducido por sustancias (DSM IV, 1995)**

A. Alucinaciones o ideas delirantes (no incluir las alucinaciones si el sujeto es consciente de que son provocadas por la sustancia).

B. A partir de la historia clínica, la exploración física o los exámenes de laboratorio, hay pruebas que: los síntomas del criterio A aparecen durante o en el mes siguiente a una intoxicación por sustancias o por su abstinencia; el consumo de un medicamento está etiológicamente relacionado con la alteración.

C. La alteración no se explica mejor por la presencia de un trastorno psicótico no inducido por sustancias.

Las pruebas de que los síntomas no son atribuibles a trastorno psicótico no inducido por sustancias, pueden ser las siguientes: los síntomas preceden al inicio del consumo de la sustancia; los síntomas persisten durante un periodo sustancial de tiempo (por ejemplo, alrededor de un mes) tras la abstinencia aguda o la intoxicación grave; los síntomas son claramente excesivos en relación a lo que cabría esperar por el tipo o la cantidad de la sustancia utilizada o la duración de su uso; hay otros datos que sugieren la existencia de un trastorno psicótico no inducido por sustancias (por ejemplo, una historia de episodios recidivantes no relacionados con sustancias).

D. La alteración no aparece exclusivamente en el transcurso de un delirio.

**Anexo 2. Evaluación de los síntomas psicóticos** (Escala PANSS, Positive and Negative Symptoms Scale. Evalúa la presencia y severidad de síntomas psicóticos negativos [20 items] y positivos [30 items]. Cada item se puntúa de 0 [no existe el síntoma] a 5 [máxima manifestación del mismo]).

## SINTOMAS NEGATIVOS

### **Pobreza afectiva**

Expresión facial inmutable

Movimientos espontáneos disminuidos

Escasez de ademanes expresivos

Escasez de contacto visual

Ausencia de respuesta afectiva

Incongruencia afectiva

Ausencia de inflexiones vocales

### **Alogia**

Pobreza del lenguaje

Pobreza del contenido del lenguaje

Bloqueo del lenguaje

Latencia de respuesta incrementada

### **Abulia-apatía**

Aseo e higiene

Falta de persistencia en el trabajo o en la escuela

Anergia física

**Anhedonia-insociabilidad**

Interés por actividades recreativas

Actividades de interés sexual

Capacidad para sentir proximidad e intimidad

Relaciones con amigos y semejantes

**Atención**

Distracción social

Falta de atención durante los tests

**SINTOMAS POSITIVOS****Alucinaciones**

Alucinaciones auditivas

Voces que comentan

Voces que conversan

Alucinaciones cenestésicas

Alucinaciones olfatorias

Alucinaciones visuales

**Ideas delirantes**

Delirio de persecución

Delirio de celos

Delirio de culpa o de pecado

Delirio de grandeza

Delirio religioso



Delirio somático

Ideas y delirios de referencia

Delirio de control

Lectura del pensamiento (irradiación)

Difusión del pensamiento

Inserción del pensamiento

Robo de pensamiento

### **Comportamiento extravagante**

Vestido y apariencia

Comportamiento social y sexual

Comportamiento agresivo y agitado

Conducta repetitiva

### **Trastornos formales del pensamiento**

Descarrilamiento

Tangencialidad

Incoherencia

Ilogicalidad

Circunstancialidad

Presión del habla

Distraibilidad

Asociaciones fonéticas

**Anexo 3. Evaluación de los aspectos motores de la EP** (Subescala motora UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale. Consta de 27 items que se puntúan de 0 a 4 puntos)

**LENGUAJE:**

0: normal

1: pérdida discreta de expresión, dicción y/o volumen

2: monótono, farfullado pero comprensible, moderadamente alterado

3: muy alterado, difícil de comprender

4: ininteligible

**EXPRESIÓN FACIAL:**

0: normal

1: mínima hipomimia; cara inexpresiva pero normal ("cara de póker")

2: disminución discreta pero claramente anormal de la expresión facial

3: hipomimia moderada, labios separados parte del tiempo

4: "cara de máscara" o expresión fija con pérdida acusada o completa de la expresión, labios separados más de 6 mm

**TEMBLOR DE REPOSO EN MIEMBROS SUPERIORES**

0: ausente

1: discreto e infrecuentemente presente

2: discreto en amplitud y persistente, o de amplitud moderada pero presente solo de forma inmediata

3: de amplitud moderada y presente la mayor parte del tiempo

4: de gran amplitud y presente la mayor parte del tiempo

#### TEMBLOR DE REPOSO EN MIEMBROS INFERIORES

Igual puntuación que la de los miembros superiores

#### TEMBLOR DE ACCIÓN O POSTURAL DE LAS MANOS

0: ausente

1: leve, presente con la acción

2: de amplitud moderada, presente con la acción

3: de amplitud moderada al mantener la postura en el aire, así como la acción

4: de gran amplitud, interfiere la alimentación

#### RIGIDEZ AXIAL

0: ausente

1: discreta o detectable solamente cuando se activa por movimientos en espejo o de otro tipo

2: discreta a moderada

3: intensa pero se consigue con facilidad el movimiento en toda su amplitud

4: muy intensa, la actitud del movimiento se logra con dificultad

#### RIGIDEZ EN MIEMBROS SUPERIORES

Igual puntuación que la rigidez axial

#### RIGIDEZ EN MIEMBROS INFERIORES

Igual puntuación que la rigidez de miembros superior

## GOLPETEO DE LOS DEDOS

0: normal (>15/5 segundos)

1: enlentecimiento discreto y/o disminución de la amplitud (11-14/5 segundos)

2: modeadamente alterado, fatigoso de forma evidente y precoz. Puede haber detenciones ocasionales en el movimiento (7-10/5 segundos)

3: muy alterado, frecuentes titubeos al iniciar los movimientos o detenciones mientras se realizan los movimientos (3-6/5 segundos)

4: apenas puede realizar la acción (0-2/ 5 segundos)

## MOVIMIENTOS ALTERNANTES CON LAS MANOS

0: normal

1: discreto enlentecimiento y/o reducción de la amplitud

2: moderadamente alteradoS. Fatigoso de forma evidente y precoz. Puede haber detenciones ocasionales en el movimiento

3: muy alterados. Frecuentes titubeos al iniciar los movimientos o detenciones mientras se realizan los movimientos

4: apenas puede realizarlos

## MOVIMIENTOS RÁPIDOS ALTERNANTES DE MIEMBROS SUPERIORES

Igual puntuación que en los movimientos alternantes con las manos

## AGILIDAD CON LOS MIEMBROS INFERIORES

Igual puntuación que en el apartado anterior

## LEVANTARSE DE LA SILLA

0: normal

1: lento, o puede necesitar más de un intento

2: tiene que impulsarse con los brazos en la silla

3: tiende a caer hacia atrás y puede tener que intentarlo más de una vez

pero puede conseguirlo sin ayuda

4: incapaz de levantarse sin ayuda

## POSTURA

0: erecta normal

1: postura no muy erecta, discretamente encorvada; podría ser normal en una persona mayor

2: postura moderadamente encorvada, claramente anormal, puede inclinarse discretamente a un lado

3: postura muy encorvada, con cifosis, puede inclinarse moderadamente a un lado

4: flexión marcada con alteración postural extrema

## MARCHA

0: normal

1: camina lentamente, puede arrastrar los pies, con pasos cortos pero sin festinación ni propulsión

2: camina con dificultad pero no requiere ayuda o muy escasa puede haber festinación, pasos cortos o propulsión

3: trastornos graves de la marcha que requiere ayuda

4: no puede caminar, incluso con ayuda

#### ESTABILIDAD POSTURAL

0: normal

1: retropulsión pero se recupera sin ayuda

2: ausencia de respuesta postural, se caería si no le sujetara el examinador

3: muy inestable, tiende a perder el equilibrio espontáneamente

4: incapaz de permanecer de pie sin ayuda

#### BRADICINESIA E HIPOCINESIA

0: no hay

1: mínima lentitud que da al movimiento un carácter deliberado, podría ser normal en algunas personas, amplitud posiblemente reducida

2: lentitud y pobreza de movimientos en grado leve que es anormal, como alternativa cierto grado de reducción en la amplitud

3: lentitud, pobreza o pequeña amplitud de movimientos moderada

4: lentitud, pobreza o pequeña amplitud de movimientos marcada.

#### **Anexo 4. Evaluación del grado evolutivo de la EP (Estadios de Hoehn y**

Yahr. La puntuación va desde 0 hasta 5).

0: no hay signos de enfermedad

1: enfermedad exclusivamente unilateral

1,5: afectación unilateral y axial

2: afectación bilateral sin alteración del equilibrio

2,5: afectación bilateral leve con recuperación en la prueba e retropulsión

3: afectación bilateral leve a moderada, cierta inestabilidad postural pero físicamente independiente

4: incapacidad grave, aún capaz de caminar o de permanecer en pie sin ayuda

5: permanece en silla de ruedas o encamado si no tiene ayuda

**Anexo 5. Evaluación del grado de dependencia del paciente** (Escala de las actividades de la vida diaria de Schwab-England. La puntuación va desde el 100% hasta el 0%).

100%: completamente independiente, capaz de realizar todas las tareas sin lentitud, dificultad o alteraciones. Esencialmente normal, no aprecia ninguna dificultad.

90%: completamente independiente, capaz de realizar todas las tareas con cierto grado de lentitud, dificultad o alteración. Puede tardar el doble. Comienza a ser consciente de sus dificultades.

80%: completamente independiente para realizar la mayor parte de las tareas. Tarda el doble. Consciente de sus dificultades y de su lentitud.

70%: no es totalmente independiente, mayor dificultad en ciertas tareas. En algunas tareas tarda tres o cuatro veces el tiempo habitual. Tiene que invertir gran parte del día en realizar las tareas.

60%: cierto grado de dependencia, aunque puede realizar la mayor parte de las tareas, pero con mucha lentitud y esfuerzo.

50%: más dependiente, necesita ayuda para la mitad de las actividades, más lento, etc. Dificultades con todo.

40%: muy dependiente, puede ayudar en todas las tareas pero pocas logra hacerlas solo.

30%: con esfuerzo hace de vez en cuando unas pocas actividades, solo o las empieza solo. Necesita mucha ayuda.



20%: no hace nada solo. Puede ayudar en algunas actividades. Muy inválido.

10%: totalmente dependiente, indefenso, completamente inválido.

0%: no mantiene adecuadamente funciones vegetativas como la deglución, función vesical o intestinal. Encamado.

**Anexo 6. Evaluación del estado cognitivo** (Mini- Examen Cognitivo: versión española del Mini-Mental Status Examination, 1975. La puntuación máxima es de 35).

**ORIENTACIÓN** sobre: día de la semana y del mes; mes del año y el año; estación del año; hospital y planta del mismo; ciudad, provincia y país.

**MEMORIA INMEDIATA:** repetir las palabras bicicleta, cuchara y manzana hasta que las aprenda.

**ATENCIÓN Y CÁLCULO:** restar 7 partiendo de 100, 5 veces consecutivas, o deletrear la palabra mundo de atrás adelante.

**RECUERDO DIFERIDO:** Repetir las tres palabras citadas anteriormente

**LENGUAJE Y CONSTRUCCIÓN**

-Mostrar un bolígrafo y un reloj y preguntar “¿Qué es esto?”.

-Repetir la frase “ni síes, ni noes, ni peros”.

-Ordenar que coja un papel con la mano derecha, lo doble por la mitad y lo ponga en el suelo.

-Mostrar un papel que ponga “cierre los ojos” y ordenarle que lo lea y que haga lo que ha leído.

-Escribir una frase.

-Copiar un dibujo consistente en dos pentágonos que se cruzan.

**Anexo 7. Cuestionario estructurado para la detección de efectos adversos** (Cada ítem se puntúa de 0 a 3 puntos. Se considera un efecto adverso cuando en relación con la puntuación total pretratamiento, la postratamiento ha aumentado en 2 puntos, o si el aumento es de 1 punto en al menos el 25% de las ocasiones).

- Somnolencia
- Ganancia de peso
- Sequedad de boca
- Mareos
- Estreñimiento
- Aumento del apetito
- Edema periférico
- Hipotensión postural
- Disonía
- Parkinsonismo
- Acatisia
- Discinesias
- Fotosensibilidad
- Ginecomastia/aumento del tamaño de las mamas
- Galactorrea

## **IV. RESULTADOS**

De los 12 pacientes incluidos en el estudio, sólo en 8 pudimos disponer del peso antes y después de la incorporación de la OLZ (Tabla II). Los valores medios y las desviaciones estándares correspondientes fueron  $73,2 \pm 15,1$  y  $72,2 \pm 15,1$  kilogramos, respectivamente.

En la mayoría de los pacientes (7/12) fue necesario incrementar la dosis de levodopa durante el tratamiento simultáneo con OLZ. Este incremento osciló entre 50 y 600 mg/24 h ( $278 \pm 157,8$ ). De los restantes pacientes, en 4 permaneció igual y en 1 disminuyó (Tabla IV).

Los resultados analíticos, hematológicos y bioquímicos, fueron normales en todos los enfermos antes de incluirlos en el estudio, y en cada uno de los controles efectuados. Es decir, no se detectó ningún cuadro de agranulocitosis ni hubo en ningún paciente incremento de las enzimas hepáticas ( Tablas V y VI). En estas tablas y en las sucesivas, las puntuaciones etiquetadas como intermedias corresponden a las obtenidas en la mitad del periodo de seguimiento de cada paciente. De los pacientes numerados como 10, 11 y 12 no disponemos de sus puntuaciones intermedias. En el caso de los pacientes 10 y 12 porque fallecieron a los dos y tres meses, respectivamente, de iniciar el tratamiento por neumonía aspirativa y por descompensación de la insuficiencia cardíaca, respectivamente. En la paciente número 11 porque a su incapacidad motora se unió un mieloma, lo que le impidió acudir a todas las visitas (a pesar de que nos constaba un buen cumplimiento terapéutico).

La valoración de la capacidad antipsicótica de la OLZ se encuentra en la Tabla VII y representada gráficamente en la Figura 1. En todos los pacientes se produjo una reducción final en la puntuación lograda en la escala PANSS, en comparación con la anterior al tratamiento antipsicótico (la puntuación máxima posible es de 320); esa reducción fue notable (>80%) en 10 de los 12 pacientes. Incluso en tres de los casos la disminución llegó al valor 0 (cero). La reducción se evidenció desde la primera revisión (entre 30 y 45 días de haber comenzado el tratamiento), y en esa fecha el 75% de los pacientes presentaban ya una puntuación inferior al 50% de la previa. Como dato anecdótico, cabe señalar que la paciente que salió del estudio por fallecimiento pasó en esa primera y única revisión de una puntuación inicial de 56 a la de 33.

La puntuación final total lograda en la valoración de la afectación motora mejoró en 8 de los 12 enfermos del estudio, respecto a la obtenida previamente a la administración de OLZ. No obstante, la mejora se produjo en cuantía escasa (aunque con variaciones interindividuales). Estos resultados no coincidieron con lo obtenido en la valoración intermedia, que sólo mejoró en 4 pacientes. Cabe destacar que 2 pacientes presentaron en la valoración final un empeoramiento motor; en concreto, uno de ellos duplicó la puntuación en la valoración intermedia y la cuadruplicó en la final (Tabla VIII y Figura 2).

En comparación con la puntuación obtenida previamente del estado evolutivo de la EP, la final permaneció sin modificar en 5 pacientes y empeoró en otros 5. Los resultados obtenidos en la valoración intermedia fueron

parecidos. En ninguna de las 2 ocasiones, los cambios fueron significativos (Tabla IX).

Al valorar la capacidad para realizar actividades de la vida diaria en la escala de dependencia (Tabla X) se observó que, en comparación con la puntuación previa, la final mejoró en 2 de los pacientes, empeoró en 6 y permaneció igual en 4. En la valoración intermedia los resultados fueron similares. En cualquier caso, ni los empeoramientos intermedios ni los finales fueron importantes.

Las puntuaciones intermedia y final obtenidas en la valoración del estado cognitivo, en comparación con la puntuación inicial, muestran que el tratamiento con OLZ mejora en la mayoría de los enfermos (7/9 y 10/12, respectivamente) (Tabla XI y Figura 3).

Sorpresivamente, tres enfermos tuvieron estreñimiento. Otros acontecimientos adversos (sequedad de boca, distonía faríngea, somnolencia, incremento del apetito y edemas periféricos) aparecieron de forma aislada y pasajera.

## **IV. I. TABLAS Y FIGURAS DE LOS RESULTADOS**



**Tabla V. Recuento de leucocitos (x1.000/ml) y de granulocitos (%) antes, durante y después del tratamiento con olanzapina**

Paciente	Inicial	Intermedia	Final
1	7,4 (54,7)	8,0 (60,4)	5,3 (45,4)
2	4,3 (65,7)	4,8 (68,7)	4,1 (63,4)
3	5,7 (57,7)	7,7 (56,6)	8,9 (58,5)
4	7,6 (7,4)	7,0 (65,3)	7,0 (68,1)
5	8,0 (74,8)	4,4 (72,1)	3,6 (54,4)
6	9,9 (67,5)	9,3 (73,6)	10,4 (72,6)
7	5,9 (61,6)	6,9 (70,1)	4,7 (57,2)
8	4,1 (49,8)	4,3 (55,4)	5,8 (52,3)
9	6,6 (54,3)	11,7 (68,8)	9,2 (64,5)
10	7,2 (57)	ND	8,1 (52)
11	5,5 (61,2)	ND	5,2 (58)
12	4,8 (59,3)	ND	6,3 (60)

ND: no disponible

**Tabla VI. Niveles de transaminasas hepáticas (GOT/GPT) antes, durante y después del tratamiento con olanzapina.**

Paciente	Inicial	Intermedia	Final
1	21/16	14/3	11/12
2	15/3	4/9	17/2
3	13/14	15/16	15/17
4	90/56	15/33	12/28
5	30/2	18/12	10/23
6	18/7	17/7	20/24
7	13/15	10/12	11/10
8	24/6	33/2	15/18
9	15/16	24/19	9/5
10	23/12	ND	15/9
11	5/10	ND	8/9
12	12/11	ND	9/15

ND: no disponible

**Tabla VII. Puntuaciones antes, durante y después del tratamiento con olanzapina en la escala PANSS\***

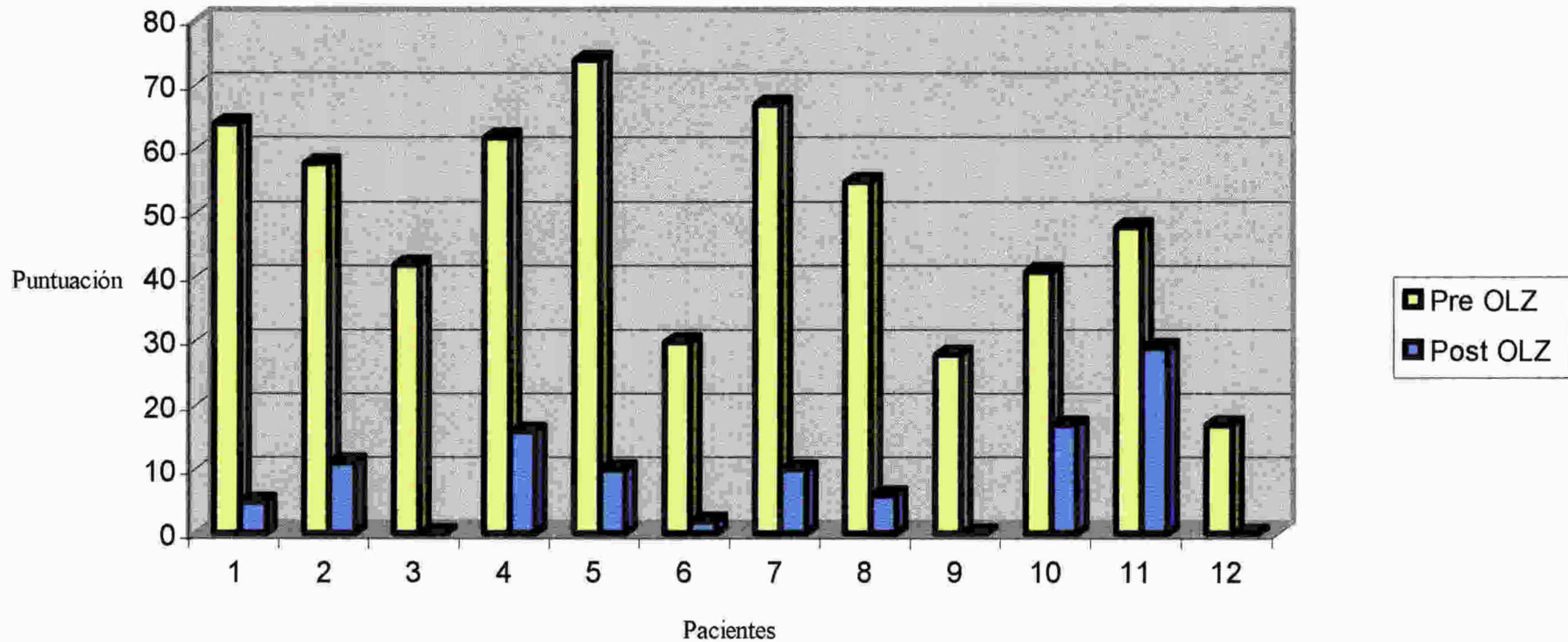
Paciente	Previas	Intermedias	Finales
1	64	2	5
2	58	27	11
3	42	0	0
4	62	13	26
5	74	26	10
6	30	6	2
7	67	12	10
8	55	17	6
9	28	0	0
10	41	ND	17
11	48	ND	29
12	17	ND	0
$\bar{x} \pm DS$	$48,8 \pm 16,8$	$11,4 \pm 9,8$	$11,6 \pm 9,6$

\* mide los síntomas psicóticos del paciente parkinsoniano

ND: no disponible

$\bar{x} \pm D.S$ : media  $\pm$  desviación estándar

**Figura 1. Puntuación en la escala PANSS antes y después del tratamiento con OLZ**



PANSS: positive and negative symptoms scale

OLZ: olanzapina

**Tabla VIII. Puntuaciones antes, durante y después del tratamiento con olanzapina en los periodos “on” en la subescala motora UPDRS\***

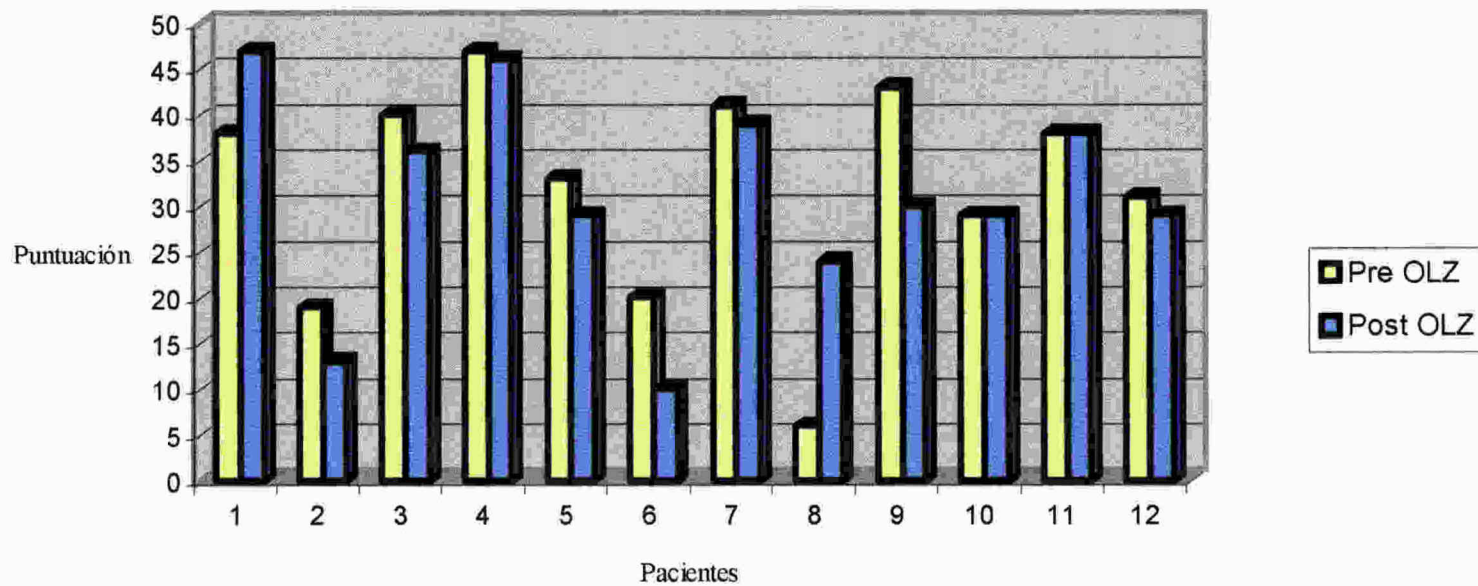
Paciente	Previas	Intermedias	Finales
1	38	34	47
2	19	25	13
3	40	40	36
4	47	34	46
5	33	45	29
6	20	30	10
7	41	34	39
8	6	15	24
9	43	37	30
10	29	ND	29
11	38	ND	38
12	31	ND	29
$\bar{x} \pm DS$	$32,1 \pm 11,3$	$32,6 \pm 8,2$	$30,8 \pm 11$

\* mide la afectación motora del enfermo parkinsoniano

ND: no disponible

$\bar{x} \pm D.S$ : media  $\pm$  desviación estándar

**Figura 2. Puntuación en la subescala motora UPDRS antes y después del tratamiento con OLZ**



UPDRS: Unified Parkinson's disease Rating Scale    OLZ: olanzapina

**Tabla IX. Puntuaciones antes durante y después del tratamiento con olanzapina en los estadios de Hoehn y Yahr\***

Paciente	Previas	Intermedias	Finales
1	5	5	5
2	2,5	3	2
3	2	2	2
4	4	4	5
5	5	5	4
6	2	2	2
7	3	2	4
8	3	3	4
9	3	3	4
10	4	ND	4
11	3	ND	5
12	5	ND	5
$\bar{x} \pm DS$	$3,5 \pm 1,1$	$3,2 \pm 1,1$	$3,8 \pm 1,1$

\* mide el estado evolutivo del Parkinson

ND: no disponible

$\bar{x} \pm D.S$ : media  $\pm$  desviación estándar

**Tabla X. Porcentajes (%) antes, durante y después del tratamiento con olanzapina en la escala de Schawab and England\***

Paciente	Previas	Intermedias	Finales
1	20	40	40
2	80	60	70
3	80	80	80
4	30	40	20
5	20	10	50
6	80	70	70
7	60	80	60
8	70	70	50
9	80	80	60
10	50	ND	50
11	60	ND	40
12	60	ND	60
$\bar{x} \pm DS$	$57,5 \pm 20,5$	$58,9 \pm 21$	$54,2 \pm 15,5$

\* mide el grado de independencia del paciente

ND: no disponible

$\bar{x} \pm D.S$ : media  $\pm$  desviación estándar



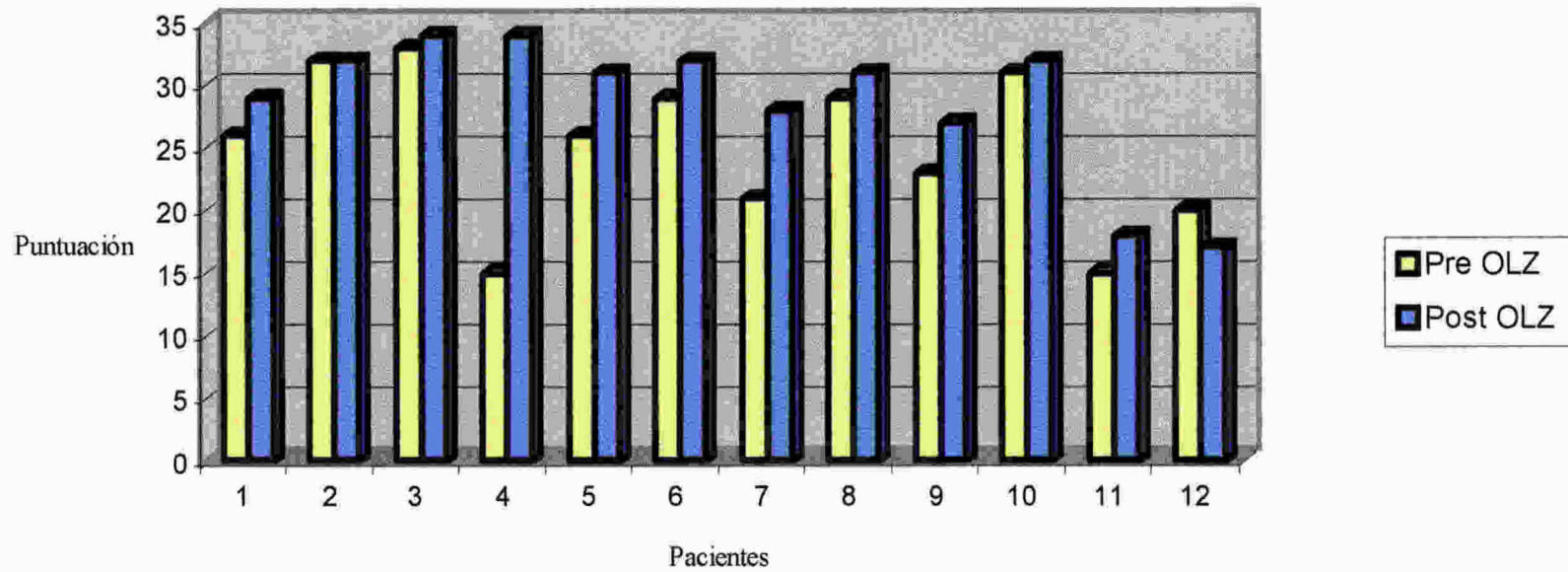
**Tabla XI. Puntuaciones antes, durante y después del tratamiento con olanzapina en la valoración del estado cognitivo**

Paciente	Previas	Intermedias	Finales
1	26	28	29
2	32	32	32
3	33	35	34
4	15	33	34
5	26	31	31
6	29	29	32
7	21	22	28
8	29	32	31
9	23	29	27
10	31	ND	32
11	15	ND	18
12	20	ND	17
$\bar{x} \pm DS$	$25 \pm 5,9$	$30,1 \pm 3,5$	$28,7 \pm 5,4$

ND: no disponible

$\bar{x} \pm D.S$ : media  $\pm$  desviación estándar

**Figura 3. Puntuaciones en el MMSE antes y después del tratamiento con OLZ**



MMSE: Mini Mental State Examination

OLZ: Olanzapina

## **V. DISCUSIÓN**

En los pacientes con EP, la aparición de una PIF es un importante factor predictivo de la progresión de la enfermedad, incrementa la morbimortalidad, deteriora considerablemente la calidad de vida y es una causa frecuente de ingreso en instituciones sanitarias. Por todo ello, la aparición en 1.996 de un estudio<sup>228</sup> que postulaba a la OLZ como un tratamiento eficaz y sin los efectos secundarios de otros fármacos similares (antipsicóticos atípicos) supuso un avance considerable<sup>156,254-256,278</sup>.

Hasta que se empezaron a usar los antipsicóticos atípicos la psicosis parkinsoniana se trataba con los antipsicóticos clásicos (como el haloperidol), o reduciendo la medicación antiparkinsoniana; la consecuencia en ambos casos era que empeoraba la función motora. De los antipsicóticos atípicos, fue la CLZ la que comenzó a usarse como fármaco de elección al haberse demostrado su eficacia antipsicótica en estos pacientes sin afectar la función motora<sup>279</sup>. Sin embargo, la aparición de agranulocitosis en el 0,6-1,2% de los pacientes<sup>230,231</sup> hacía necesarios controles hematológicos periódicos, lo cual era una molestia para los pacientes y una limitación para su uso. En 1.994 se propuso la RP como antipsicótico atípico alternativo a la clozapina<sup>280</sup>. Pero, incluso empleada a bajas dosis (<8mg/día), provocaba efectos extrapiramidales que descartaron su uso para el tratamiento de la psicosis dopaminérgica<sup>280-282</sup>.

Se pensó entonces en la utilización de otro antipsicótico atípico, la OLZ. En la Tabla I se muestran los trabajos aparecidos en la literatura sobre el tema. En casi todos ellos hay dos características comunes: son abiertos (series de

casos), y el número de enfermos es reducido (mínimo 1, máximo 22). Existe la excepción del estudio randomizado a doble ciego<sup>277</sup> comparando en 15 pacientes OLZ y CLZ, que es el único ensayo clínico hasta la fecha en el que se valoran los antipsicóticos atípicos para esta indicación. El escaso número de pacientes se explica porque la PIF es una complicación que aparece solamente en el 5-8% de los pacientes que padecen una enfermedad (la EP) no excesivamente frecuente<sup>180,250-252</sup>.

En el primero de estos trabajos<sup>228</sup>, se trataron con OLZ 15 pacientes con EP y PIF sin demencia previa. En 14 de ellos se obtuvo una mejoría notable en la evaluación psiquiátrica, sin que empeoraran las puntuaciones al valorar las actividades de la vida diaria ni de los síntomas motores. Sin embargo, en publicaciones posteriores sobre el tema aparecen dos denominadores comunes con el uso de la OLZ: mejoría de la PIF y empeoramiento en mayor o menor medida de la función motora (tanto, que en algunos casos se requirió la hospitalización)<sup>267-270,272-275</sup>. En el ensayo clínico donde se comparan OLZ y CLZ<sup>277</sup> la mayoría de los pacientes asignados a OLZ tuvieron que abandonar el estudio precozmente debido al deterioro de su parkinsonismo. Hay dos excepciones, en la que la mejoría de los síntomas psicóticos no se acompañó de un empeoramiento extrapiramidal<sup>271,276</sup>.

Así, en uno de estos trabajos<sup>267</sup> se describen 2 pacientes con EP y alucinaciones, tratados previamente con CLZ. En ambos casos, el cambio a OLZ empeoró rápidamente (< 1 semana) el parkinsonismo, tanto subjetiva como

objetivamente; el deterioro motor revertió al retirar la OLZ y sustituirla por CLZ. En otro de los estudios citados<sup>268</sup>, se trataron con OLZ 19 pacientes con síndromes rígido-akinéticos (10 con EP, con o sin demencia previa) y PIF. De los pacientes con EP y PIF, 5 mejoraron de la psicosis y 6 de los 8 a los que se les pudo realizar la subescala motora UPDRS empeoraron de la función motora. Posteriormente, cuando se cambió la CLZ por la OLZ<sup>269</sup> en 12 pacientes con EP y PIF se comprobó que en 9 hubo un empeoramiento del parkinsonismo; además, los enfermos afirmaron preferir la CLZ a pesar de los recuentos hematológicos periódicos.

Weiner et al<sup>270</sup> trataron con OLZ 21 pacientes con EP y PIF. Aunque 13 de ellos presentaron mejoría de la psicosis, 9 empeoraron de la función motora (en 8 de los cuales no mejoró la psicosis). En otro estudio<sup>272</sup> llevado a cabo en 5 pacientes diagnosticados de EP y con alucinaciones, y tratados con OLZ, se comprobó que todos mejoraron psiquiátricamente, pero 4 de ellos presentaron un deterioro de la función motora. Por su parte, Molho et al<sup>273</sup> evalúan el tratamiento con OLZ en 12 pacientes (11 de ellos con EP), de los que mejoraron desde el punto de vista psiquiátrico el 82%; también el 82% empeoró de la función motora (no necesariamente los mismos). A los 9 que sufrieron el deterioro motor se les cambió de antipsicótico atípico (2 a QTP y 7 a CLZ), mejorando en los pacientes de los que se disponen datos de su parkinsonismo y manteniéndose la eficacia antipsicótica.

En otro estudio<sup>274</sup> que incluía 22 pacientes con sintomatología parkinsoniana (de ellos 18 con EP) y PIF, el tratamiento con OLZ consiguió que 12 enfermos mejoraron psiquiátricamente; no obstante, 8 de los pacientes con EP empeoraron desde el punto de vista motor y hubo que retirarles la medicación. En 1999, Rudolf comunicó el caso de un paciente de 68 años diagnosticado de EP y alucinaciones visuales, que empeoró de su parkinsonismo tras el tratamiento con OLZ<sup>275</sup>. Por último en el año 2.000 se llevó a cabo el ensayo clínico referido anteriormente, en el que se comparaban durante dos meses la eficacia de OLZ y CLZ en 7 y 8 pacientes, respectivamente, con EP<sup>277</sup>. Se obtuvo que 6 de los 7 pacientes asignados a OLZ abandonaron el estudio precozmente debido a un deterioro de su EP. Este hecho se objetivó mediante la subescala motora UPDRS. Esto no ocurrió en ninguno de los 8 pacientes asignados a CLZ. Los pacientes de ambos grupos mejoraron de la psicosis.

En contrapartida a estos estudios en los que se empeora la función motora con el empleo de OLZ existen dos que indican lo contrario. Churchyard et al<sup>271</sup> trataron 22 pacientes diagnosticados de EP y PIF con OLZ a dosis de 7,5mg/día. En 17 de ellos mejoró su cuadro psiquiátrico, sin describirse en ninguno de los 22 pacientes cambios en los síntomas motores. Aarsland et al<sup>276</sup> trataron con OLZ durante 8 semanas a 21 pacientes con EP y PIF. Las alucinaciones mejoraron significativamente en el 80% de los pacientes y en ningún caso hubo un empeoramiento motor.

La ganancia de peso se ha descrito como el más llamativo efecto adverso de la OLZ, al menos en comparación con un placebo<sup>237</sup>. Este hecho sólo se observó en 2 de los 8 pacientes de nuestro estudio de los que disponemos del peso. Podría entenderse esta discrepancia aduciendo el escaso número de pacientes considerados (8). Sin embargo, esta explicación queda invalidada cuando se cae en la cuenta que más de la mitad de esos pocos pacientes (5/8) sufrieron una pérdida discreta de su peso corporal; además, el peso promedio total post-OLZ fue inferior al pre-OLZ. Estos resultados, por tanto, son paradójicos con lo referido en la literatura y quedan sin explicación convincente. Otros efectos adversos atribuidos a la OLZ<sup>222,223</sup> (elevación de transaminasas, estreñimiento, sequedad de boca, somnolencia, etc.) no aparecieron en nuestros pacientes. Sin embargo 6 de los 21 pacientes de Aarsland<sup>276</sup> y 1 del estudio de Wolters<sup>228</sup> tuvieron que interrumpir el tratamiento con OLZ debido a somnolencia. Ninguno de nuestros pacientes presentó agranulocitosis.

En cuanto a la dosis de levodopa, conviene destacar que 6 de nuestros 8 pacientes requirieron incrementarla durante el tratamiento con OLZ. En la mayoría de los estudios efectuados con este antipsicótico atípico no se menciona este dato, o cuando se hace es para especificar que no hubo modificación del tratamiento antiparkinsoniano<sup>228,267-275</sup>. En uno de los pocos que se menciona la dosis<sup>273</sup>, coexistieron todas las formas de modificarla. Así, hubo enfermos que requirieron aumentar la dosis de levodopa, otros que la mantuvieron y un tercer grupo en el que hubo que disminuirla.



Nuestros resultados coinciden con el resto de autores respecto a la eficacia antipsicótica de la OLZ y de los demás antipsicóticos atípicos en estos pacientes (EP + PIF). En todos nuestros pacientes mejoró, llegando a desaparecer o casi desaparecer en 9 de los 12. Se piensa que esta variedad de psicosis es el resultado de la hiperactividad dopaminérgica en las vías mesolímbicas<sup>283</sup>, y de ahí el uso de estos fármacos. La literatura constató el éxito del primero de ellos (CLZ) en el tratamiento de los síntomas psicóticos<sup>284,285</sup>, que se cree debido a su selectividad sobre la función mesolímbica y no sobre la nigroestriatal<sup>285</sup>. Estudios electrofisiológicos indican que la actividad antipsicótica de la OLZ, al igual que la de la CLZ, es también selectiva sobre las funciones mesolímbicas<sup>286,287</sup>.

En relación a la función motora, sólo 2 de nuestros enfermos sufrieron un empeoramiento, que pudo objetivarse en las puntuaciones obtenidas en la subescala motora UPDRS. El resto permanecen igual o mejoran, alguno de ellos de forma notable. Otros investigadores<sup>228</sup> comentan que ningún paciente empeora desde el punto de vista motor durante el tratamiento con OLZ, cuando utilizaron la misma subescala motora en pacientes sin demencia previa. De ahí deducen que la mejoría de los síntomas psicóticos no se logró a costa de un aumento de las manifestaciones extrapiramidales. Lo contrario se recoge en otro estudio<sup>268</sup>, en el que algo más de la mitad de los pacientes, algunos dementes, presentaron un empeoramiento motor. En otro trabajo<sup>288</sup>, se sugirió que el empeoramiento encontrado en el estudio anterior podría deberse a una selección

inadecuada de los pacientes (el resultado sobre la función motora dependería que los EP presentaran o no, demencia previa a la aparición de la PIF).

Estos mismos autores<sup>288</sup> van más lejos y afirman que los antipsicóticos atípicos deben ser usados a dosis bajas por sus efectos simultáneos sobre varios sistemas de neurotransmisores. Ello resulta especialmente cierto en pacientes dementes, que presentan déficits no solo dopaminérgicos, sino también histaminérgicos, serotoninérgicos, anticolinérgicos y antiadrenérgicos, que podrían explicar el empeoramiento motor al utilizar sin precaución posológica los antipsicóticos atípicos. Pese a todo, Molho et al<sup>273</sup> presentan un porcentaje de empeoramiento motor similar entre pacientes previamente dementes y los que no lo eran (60 y 66%, respectivamente). En la misma línea, 6 de los 21 pacientes de Aarsland tenía demencia y ninguno sufrió agravación de la clínica extrapiramidal. Posteriormente, Stover<sup>274</sup> concluye que en pacientes con PIF y EP con demencia previa la OLZ no está indicada puesto que la mitad de los enfermos presentaron confusión o delirio. En ese sentido, hay que señalar que 5 de nuestros enfermos presentaban una valoración cognitiva por debajo de 24 (punto de corte entre normalidad y demencia)<sup>289</sup>, y en todos se consiguió mejorar la psicosis sin sufrir empeoramiento motor.

Otra explicación del empeoramiento motor observado en algunos estudios puede estar en la posología utilizada de OLZ (Tabla I). Los resultados de este abanico de dosis sobre la función motora son igualmente variados, y no permiten sacar ninguna conclusión válida al respecto. En nuestro estudio, la

elección de las dosis iniciales del tratamiento con OLZ se basó en la severidad de la PIF; según la evolución clínica esas dosis se fueron aumentando de 2'5 en 2'5 mg, llegando en un paciente hasta la dosis máxima de 10 mg/día.

Las dosis de OLZ que aparecen en la Tabla I y las utilizadas por nosotros modificaron de manera variable la función motora. En 1 de nuestros enfermos y en 3 del estudio de Molho et al<sup>273</sup> se observó un empeoramiento motor con la dosis de 5 mg/día de OLZ. Esta dosis era inferior a las dosis medias empleadas en los trabajos de Wolters et al<sup>228</sup> (6,5 mg/día) y de Churchyard et al<sup>271</sup> (7,5 mg/día), en los que sin explicación aparente no hubo, sin embargo, empeoramiento de la función motora. Desconocemos la dosis utilizada por Aarsland. Más aún, y aunque sin trascendencia epidemiológica, 1 paciente del estudio de Molho et al<sup>273</sup> empeoró desde el punto de vista motor con una dosis tan reducida como 2,5 mg/día. En la valoración conjunta de una serie de trabajos<sup>267,269,270,272,273</sup>, una dosis media igual o inferior a 5mg/día empeoró la función motora en más de la mitad de los enfermos (25/46). En contraposición, todos los enfermos de Wolters<sup>228</sup> y los 22 enfermos de Churchyard et al<sup>271</sup> no empeoraron de dicha función con una dosis media alta (6,3 y 7,5 mg/día, respectivamente). Todo ello lleva a considerar que la dosis de OLZ no juega un papel decisivo para explicar el empeoramiento de la función motora. Sin embargo, pensamos que si las dosis de OLZ empleadas son excesivamente altas (>10 mg/día) es más fácil la aparición de síntomas extrapiramidales. Por ello, en el único paciente de nuestro estudio que fue tratado con 10 mg/día de OLZ

empeoró la función motora, cuadruplicando su puntuación en la subescala motora UPDRS. Lo mismo ocurrió en los 4 pacientes de Molho tratados con dicha dosis. Esa es la razón por la cual pensamos que 6 de los 7 pacientes del ensayo que comparó OLZ con CLZ tuvieron que abandonarlo precozmente (dosis media de OLZ: 11,4 mg/día).

Por lo que respecta a la valoración del estado evolutivo de la EP, no se efectuó en la mayoría de los estudios antes comentados. En los enfermos de Friedman<sup>268</sup>, la puntuación pasó de 3,1 a 3,6 tras la incorporación de la OLZ. En nuestros enfermos sí se realizó, pero la puntuación obtenida no se modificó de manera significativa con la incorporación de la OLZ (pasó de 3,5 a 3,8).

En tales estudios, la capacidad de realizar las actividades de la vida diaria (grado de independencia del paciente) sólo se comenta en dos de ellos<sup>228,277</sup>. La valoración de dichas actividades se hizo con una escala diferente a la empleada por nosotros (usaron la subescala de actividades de la vida diaria UPDRS), y la puntuación obtenida no cambió durante el tratamiento con OLZ. Las puntuaciones de nuestros enfermos no empeoraron globalmente, aunque sí se modificaron individualmente (algunos mejoraron y otros empeoraron).

Aunque en algunos trabajos se especifica si los pacientes eran o no dementes, e incluso algún autor propone que el serlo explica el deterioro de la función motora, en ninguno de los trabajos que se vienen comentando se informa sobre la repercusión de la OLZ en el estado cognitivo de estos pacientes (EP + PIF). Sin embargo, en un estudio posterior<sup>290</sup> se concluye: que en la fase

temprana de la esquizofrenia (no en la PIF), la OLZ logra beneficios cognitivos superiores al haloperidol y a la risperidona, que este efecto aparece relativamente pronto (a las seis semanas de comenzar la administración del antipsicótico), y que se mantiene sin disminuir después de varios meses de tratamiento. Previamente al tratamiento con OLZ, 5 de nuestros 12 pacientes presentaban una puntuación en el MMSE inferior a 24. Del total de nuestros enfermos 10 mejoraron el miniexamen cognitivo inicial con respecto al final. Uno los dos pacientes restantes mantuvo la puntuación sin modificar y el otro la empeoró. No obstante, esa mejoría ya era perceptible en la primera revisión (a los 30-45 días de empezar el tratamiento). Cabe, por tanto, la posibilidad que la OLZ desarrolle efectos cognitivos beneficiosos, que podrían deberse a sus acciones sobre el metabolismo neuronal o sobre la neurotransmisión prefrontal<sup>291</sup>.

La QTP, último antipsicótico atípico aparecido en el mercado, pretende reunir la eficacia antipsicótica de los anteriores obviando sus efectos adversos. De hecho, hay varios trabajos publicados en los que se comprueba que la mayoría de los pacientes mejoraron de su psicosis sin presentar un incremento de los síntomas extrapiramidales<sup>239-243</sup>. La confirmación de estas expectativas las dará el tiempo.

## **VI. CONCLUSIONES**

El antipsicótico atípico OLANZAPINA:

1ª. Es eficaz en la PIF que aparece en la EP tratada con levodopa.

2ª. Puede provocar deterioro de la función motora.

3ª. Su uso no parece relacionarse con la aparición de agranulocitosis.

4ª. Se precisan ensayos clínicos controlados, aleatorizados y a doble ciego para perfilar su eficacia y tolerancia farmacológicas.

5ª. Sus limitaciones invitan a probar si nuevos fármacos similares la superan en el tratamiento de la indicación estudiada.

## **VII. RESUMEN**



## **Justificación y objetivos**

La psicosis inducida por fármacos (PIF) es una complicación que aparece en el 5-8% de los pacientes con enfermedad de Parkinson (EP) que reciben levodopa. Se puede tratar con neurolépticos clásicos, como el haloperidol, pero el 50-75% de los enfermos presentan síntomas extrapiramidales con ellos.

La aparición de los antipsicóticos atípicos, con pocos efectos extrapiramidales, abre la posibilidad de tratar con eficacia la PIF sin que se afecte la función motora. El primero de ellos fue la clozapina (CLZ), que provoca agranulocitosis en el 0,6-1,2% de los casos. Posteriormente se empleó la risperidona (RP), que deteriora la función motora. La olanzapina (OLZ), otro de tales antipsicóticos, mantiene las ventajas de la CLZ sin inducir agranulocitosis.

Los objetivos del presente estudio son valorar la capacidad antipsicótica de la OLZ en pacientes con EP + PIF, y su repercusión sobre la función motora.

## **Material y métodos**

Se ha realizado un estudio prospectivo, revisando las historias clínicas de 14 pacientes con EP + PIF (9 mujeres y 5 hombres), diagnosticados y revisados durante el período marzo 1997-junio 1999 en la Unidad de Trastornos del Movimiento del Hospital Universitario “Virgen Macarena” (Sevilla, España). Las edades estaban comprendidas entre 50 y 83 años (media:  $67,5 \pm 7,7$ ). El tiempo de evolución de la EP osciló entre 5 y 23 años (media:  $12,8 \pm 6,0$ ). El seguimiento sólo pudo completarse en 12 pacientes (7 mujeres y 5 hombres);

uno falleció a los 30 días de ser incluido en el estudio (por causas ajenas a su proceso neurológico) y el otro no acudió a las citas programadas a partir de la segunda. El período de seguimiento varió entre 2 y 27 meses (media:  $12,5 \pm 6,4$ ).

Los criterios de inclusión, fueron: estar diagnosticado de EP (temblor de reposo, rigidez muscular y bradicinesia); seguir tratamiento crónico con levodopa (y que proporcionara una respuesta eficaz); no recibir amantadina ni anticolinérgicos; estar diagnosticado de PIF según los criterios de la DSM IV (versión 1.995); y recibir tratamiento crónico con OLZ.

Todos los pacientes recibían levodopa para su EP y 6 de ellos, además, agonistas dopaminérgicos (3 pergolida y 2 bromocriptina y 1 pergolide y selegilina). La posología de la levodopa se tuvo que incrementar en la mayoría de los pacientes al incorporar OLZ; este incremento osciló entre 50 y 600 mg/24 horas (media:  $300,0 \pm 165,8$ ). El tratamiento de la PIF se hizo con OLZ (3 pacientes habían recibido previamente CLZ, por lo fueron sometidos a un período de lavado de 2 semanas), a dosis de 2.5 o 5.0 mg/día en función de la severidad de los síntomas psicóticos, administrada en una sola toma por la noche. Esta dosis inicial se mantuvo o se incrementó de 2,5 en 2,5 mg/día en función del resultado clínico obtenido, sin sobrepasar en ningún caso los 10 mg/día.

Los enfermos se revisaron periódicamente (30 días), y en cada visita se les sometió a las siguientes exploraciones: obtención del peso corporal; exploración

analítica (hemograma y perfil bioquímico); evaluación de los síntomas psicóticos (escala PANSS) y de la función motora (subescala motora UDPRS); valoración de los estadios de Hoehn and Yahr, y de la escala de Schwab and England; medición del estado cognitivo (Mini-Mental Status Examination); y detección de efectos adversos (encuesta estructurada).

## **Resultados**

Disponemos del peso sólo en 8 enfermos. Ganancia de peso sólo se observó en 2 pacientes, mientras que más de la mitad (5/8) sufrieron una pérdida discreta del mismo. Los pesos promedios globales antes de recibir OLZ y al final del estudio fueron  $73,2 \pm 15,1$  y  $72,2 \pm 15,1$  Kg, respectivamente. Los resultados analíticos, hematológicos y bioquímicos fueron normales en todos los pacientes antes de incluirlos en el estudio y en cada uno de los controles efectuados. Ninguno de los pacientes presentó agranulocitosis, ni aumento de las transaminasas o de la creatín-kinasa, efectos adversos señalados para la CLZ. Apareció estreñimiento en 3 enfermos. Otros efectos adversos (sequedad de boca, distonía faríngea, somnolencia, aumento del apetito, edemas periféricos), se manifestaron de forma individualizada y pasajera.

Respecto a la valoración de la capacidad antipsicótica de la OLZ, en todos los casos se produjo una reducción final en la puntuación lograda en la escala PANSS en comparación con la anterior al tratamiento antipsicótico. Dicha reducción fue notable (>80%) en 10 de los 12 pacientes. Incluso en tres de los pacientes la disminución llegó al valor 0 (la puntuación máxima posible era

320). Esa reducción se evidenció desde la primera revisión, y en esa fecha el 75% de los pacientes presentaban una puntuación inferior al 50% de la previa.

La puntuación final total en la valoración de la afectación motora mejoró, aunque en cuantía escasa, en 8 de los 12 pacientes del estudio. En 2 enfermos empeoró la puntuación, especialmente uno de ellos que la cuadruplicó. Cuando se valoraron los estadios de Hoehn and Yahr, y la escala de Schwab and England, no se encontraron diferencias significativas entre las puntuaciones iniciales y finales. Lo contrario ocurre con el estado cognitivo, que mejora claramente en la mayoría de los pacientes en comparación con la valoración inicial.

### **Discusión**

La aparición de PIF en los pacientes con EP, es un factor predictivo de la progresión de la enfermedad, incrementa la morbimortalidad, deteriora la calidad de vida y es causa frecuente de ingreso en centros sanitarios, por lo que su manejo adecuado se antoja clave.

Hasta que no aparecieron los antipsicóticos atípicos no se pensaba en tratarla sin afectar la función motora. La CLZ demostró eficacia antipsicótica sin afectación de la función motora, pero provocaba agranulocitosis en el 0,6-1,2% de los pacientes. La RP, también eficaz, produjo efectos extrapiramidales. Se pensó entonces en la utilización de la OLZ. Los estudios publicados hasta la fecha sobre ella son abiertos (series de casos), y el número de enfermos es

reducido (máximo 22). En el año 2000 se publicó un ensayo clínico llevado a cabo en 15 pacientes comparando OLZ y CLZ para esta indicación.

Nuestros enfermos no sufrieron ganancia de peso, descrita como efecto adverso propio de la OLZ. Sin embargo coincidimos con el resto de autores en cuanto a la capacidad antipsicótica de la OLZ en estos pacientes. Aunque en la mayoría de los estudios con OLZ en esta indicación hubo empeoramiento de la función motora, hay estudios que mantienen lo contrario; sin quedar actualmente clara la razón de esta disparidad de opiniones, se han propuesto algunas causas (dosis de OLZ utilizadas, que el paciente sea o no demente, etc.). En ninguno de los estudios anteriores se valoraron los estadios de Hoehn and Yahr; la escala de Swatch and England sólo se valoró en uno de ellos. Tampoco se informa en dichos trabajos sobre la repercusión de la OLZ en el estado cognitivo de los pacientes.

### **Conclusiones**

Se puede asegurar que la OLZ es un fármaco eficaz para la PIF que aparece en la EP. Además, en la mayoría de los enfermos no provoca deterioro de la función motora. De cualquier forma, se necesitan estudios randomizados a doble ciego para valorar el verdadero papel de la OLZ en esta complicación de la EP.

## **VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Parkinson J. An Essay on the Shaking Palsy. Londres: Sherwood, Neely and Jones, 1817.
2. Trousseau A. Tremblement senile et paralysie agitante. En: Clinique medicale de Hotel-Dieu de Paris. Paris: Bailliere, 1861.
3. Charcot JM. De la paralysie agitante. Lecons sur les maladies du systeme nerveux. Paris: Bourneville, 1880.
4. Charcot JM. Lecons sur les maladies du systeme nerveux faites à Salpêtrière. Delahaye et Lecrosnier. Paris, 1892.
5. Bogaert LV, Théodorides M. Constantin von Economo. The man and the Scientist. Verlag der Österreichischen Akademie der Wissenschaften. Wien, 1979.
6. Cruchet R. Las formas clínicas de la encefalomiелitis epidémica. En: Nuevos conceptos en patología nerviosa. Buenos Aires: Editorial Médico-Quirúrgica, 1967.
7. Tretiakoff C. Contribution à l'étude de l'anatomie pathologie du locus niger de Somenmering avec quelques déductions relatives à la pathogénie des troubles du tonus musculaire et de la maladie de Parkinson. Paris: Thèse, 1919.
8. Foix C, Nicolesco J. Les noyaux gris centraux et la région mésencéphalo-sous-optique. Paris: Masson, 1925.
9. Hallevorden J. Zur pathologeneese des post-encephalitischen Parkinsonismus. Klin Wochenschr 1933; 12: 692-695.

10. Halleworden J. Paralysis agitans. En: Scholz W. De Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie des Nervensystems. Berlin: Springer, 1957.
11. Hassler R. Zur Pathologie der paralysis agitans und des postencephalitischen Parkinsonismus. J Psychol Neurol 1938; 48: 387-476.
12. Klaue R. Parkinsoncher Krankheir. Arch Psychiat Nervenkr 1940; 140: 251-321.
13. Greenfield JG, Bosanquet FD. The Brain stem lesions in parkinsonism. J Neurol Neurosur Ps 1953; 16: 213-226.
14. Bethlem J, Den Hartog Jager WA. The distribution of Lewy bodies in the central and autonomic nervous system in idiopathic paralysis agitans. J Neurol Neurosur Ps 1960; 23: 283-290.
15. Bethlem J, Den Hartog Jager WA. The incidence and characteristics of Lewy bodies in idiopathic paralysis agitans. J Neurol Neurosur Ps 1960; 23: 74-82.
16. Lewy FH. Zur Patologischen anatomie der paralysis agitans. Dtsch Z Nervenheilk 1912; 50: 50-55.
17. Ehringer H, Hornykiewicz O. Verteilung von noradrenalin und dopamin im Gehirns des Menschen und ihr Verhalten bei Eskrankungen des extrapyramidalen systems. Wien Klin Wochenschr 1960; 72: 1236.
18. Ehringer H, Hornykiewicz O. Verteilung von noradrenalin und dopamin (3-hydroxytiramine) in gehrin des menschen und ihr verhalten bei



erkrankungen des extrapyramidalen systems. *Klin Wochenschr* 1960; 38: 1236-1239.

19. Gelb DJ, Oliver EO, Gilman S. Diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Arch Neurol (Chicago)* 1999; 56: 33-39.

20. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Ps* 1992; 55: 181-184.

21. Litvan I, Goetz CG, Jankovic J, Wenning GK, Booth V, Bartko JJ, et al. What is the accuracy of clinical diagnosis of multiple system atrophy?. A clinico-pathological study. *Arch Neurol (Chicago)* 1997; 54: 937-944.

22. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 1967; 17: 427-442.

23. Litvan I. Síndromes parkinsonianos y enfermedad de Parkinson: diagnóstico clínico diferencial. *Neurología* 1998; 13(suppl 1): 30-35.

24. Marsden CD. Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Ps* 1994; 57: 672-681.

25. Ben-Shlomo Y. How far are we in understanding the cause of Parkinson's disease?. *J Neurol Neurosurg Ps* 1996; 61: 4-16.

26. Mateo D, Giménez-Roldán S. Etiología de la enfermedad de Parkinson: ¿un proceso multicausal o varias enfermedades? *Rev Clín Esp* 1990; 186(suppl 2): 13-21.

27. Jiménez-Jiménez FJ, Molina JA, Morano A. Etiología de la enfermedad de Parkinson: factores de riesgo y protectores. *Neurología* 1993; 8: 256-266.
28. Tanner CM. Epidemiology of Parkinson's disease. *Neurol Clin* 1992; 10: 317-329.
29. Tanner CM, Goldman SM. Epidemiology of Parkinson's disease. *Neurol Clin* 1996; 14: 317-335.
30. Tanner CM, Hubble JP, Chan P. Epidemiology and genetics of Parkinson's disease. En: Watts RL, Koller WC, eds. *Movement Disorders*. Nueva York: McGraw-Hill, 1997; 137-152.
31. Osuntokun BO. The pattern of neurological illness in tropical Africa: experience at Ibadan, Nigeria. *J Neurol Sci* 1971; 12: 417-442.
32. Paddison RM, Griffith RP. Occurrence of Parkinson's disease in black patients at Charity hospital in New Orleans. *Neurology* 1974; 24: 688-690.
33. Richards M, Chaudhuri KR. Parkinson's disease in populations of African origin: a review. *Neuroepidemiology* 1996; 15: 214-221.
34. Langston JW, Ballard P, Tetrud JW, Irwin I. Chronic parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis. *Science* 1983; 219: 979-980.
35. Burns RS, Chiueh CC, Markey SP, Ebert MH, Jacobowitz DM, Kopin IJ. A primate model of parkinsonism: selective destruction of dopaminergic

neurons in the pars compacta of sustancia nigra by N-methyl-4phenyl-1,2,3,6-tetra-hydropiridine. Proc Natl Acad Sci USA 1983; 80: 4546-4560.

36. Poskanzer DC, Schwabb RS. Cohort analysis of Parkinson's syndrome. J Chron Dis 1963; 16: 961-973.

37. Duvoisin RC, Yahr MD. Encephalitis and parkinsonism. Arch Neurol (Chicago) 1965; 12: 227-239.

38. Eadie MJ, Sutherland JM, Doherty RL. Encephalitis in etiology of parkinsonism in Australia. Arch Neurol (Chicago) 1965; 12: 240-245.

39. Stern MD. Head trauma as a risk factor for Parkinson's disease. Movement Disord 1991; 6: 95-97.

40. Lees AJ. Trauma and Parkinson's disease. Rev Neurol (Paris) 1997; 153: 541-546.

41. Kahn HA. The Dorn study of smoking and mortality among U.S. veterans: a report on eight and one half years of observation. Natl Cancer Inst Mon 1966; 19: 1-25.

42. Maggio R, Riva M, Vaglini F, Formai F, Molteni R, Argomida M et al. Nicotine prevent experimental parkinsonism in rodents and induce striatal increase or neurotrophic factors. J Neurochem 1998; 71: 2439-2446.

43. Jiménez-Jiménez FJ, Ayuso-Peralta L, Molina JA, Cabrera-Valdivia F. ¿Influyen los antioxidantes de la dieta en el riesgo para la enfermedad de Parkinson? Rev Neurol 1999; 29: 741-744.

44. Anderson C, Creckoway H, Franklin GM, Beresford S, Smith-Weller T, Swanson PD. Dietary factors in Parkinson's disease: the role of food groups and specific foods. *Movement Disord* 1999; 14: 21-27.
45. De Michele G, Filla A, Volpe G, De Marco V, Gogliettino A, Ambrosio G, et al. Environmental and genetic risk factors in Parkinson's disease. A case-control study in southern Italy. *Movement Disord* 1996; 11: 17-23.
46. Calne DB, Langston JW. Aetiology of Parkinson's disease. *Lancet* 1983; 2: 1457-1459.
47. Jiménez-Jiménez FJ, Luquín MR. Mecanismos de muerte neuronal y neuroprotección en la enfermedad de Parkinson. *Neurología* 1996; 11(suppl 3): 93-106.
48. D'Amato RJ, Lipman ZP, Snyder SH. Selectivity of the parkinsonism neurotoxin MPTP toxic metabolite MPP binds to neuromelanin. *Science* 1986; 231: 987-989.
49. Hirsch EC, Brandel JP, Galle P, Javoy-Agid F, Agid Y. Iron and aluminium increase in the substantia nigra of patients with Parkinson's disease: an x-ray macroanalysis. *J Neurochem* 1991; 56: 446-451.
50. Offen D, Ziv I, Barzilai A, Gorodin S, Glater E, Hochman A, et al. Dopamine-melanin induce apoptosis in PC 12 cells: possible implications for the etiology of Parkinson's disease. *Neurochem Int* 1997; 31: 207-216.

51. Schapin AH. Mitochondrial dysfunction in neurodegenerative disorders and aging. En: Schapin AHV, Di Mauro S, eds. Mitochondrial disorders in Neurology. Oxford: Butterword-Heinemann, 1994.

52. Jiménez-Jiménez FJ, Molina JA, Ortí-Pareja M. Alteraciones mitocondriales en las enfermedades neurodegenerativas. Rev Neurol 1998; 26 (supl 1): 112-117.

53. Orrenius S, McConkey DJ, Bellomo G, Pierluigi N. Rolling of  $Ca^{2+}$  in toxi cell killing. Trends Pharmacol Sci 1989; 10: 281-285.

54. Dingledine R, McBain CJ. Excitatory aminoacid transmitter. En: Siegel GJ, Agranoff BW, Albers RW, Molinoff PB, editores. Basic neurochemistry: molecular, celular and medical aspects. New York: Raven Press 1994.

55. Iacopino AM, Christakos S. Specific reduction of calcium-binding proteins (28 kilodalton calbindin D) gene expressionin aging and neurodegenerative diseases. Proc Natl Acad Sci USA 1990; 87: 4078-4082.

56. Youdim MBH, Ben-Sachar D, Eshel D, Finberg JPM, Riederer P. The neurotoxicity of iron and nitric oxide, relevance to the etiology of Parkinson's disease. Adv Neurol 1993; 60: 259-266.

57. Villares J, Faucheux B, Strada O, Hirsch EC, Agid Y, Javoy-Agid F. Autorradiographic study of ( $^{125}I$ ) epidermal growth factor binding sites in the mesencephalon of control and parkinsonian brain post-mortem. Brain Res 1993; 628: 72-76.

58. Villares J, Strada O, Faucheux B, Javoy-Agid F, Agid Y, Hirsch EC. Loss of striatal high affinity NGF binding sites in progressive supranuclear palsy but not in Parkinson's disease. *Neurosci Lett* 1994; 182: 59-62.

59. Tooyama I. Fibroblast growth factor (FGFs) in neurodegenerative disorders. *Rin Shink* 1993; 33: 1270-1274.

60. Mufson EJ, Presley LN, Kordower JH. Nerve growth factor receptor immunoreactivity within the nucleus basalis (Ch 4) in Parkinson's disease: reduced cell numbers and colocalization with cholinergic neurons. *Brain Res* 1991; 539: 19-30.

61. Kerwin JM, Morris CM, Perry CH, Perry EK. Hippocampal nerve growth factor receptor immunoreactivity in patients with Alzheimer's and Parkinson's disease. *Neurosci Lett* 1992; 143: 101-104.

62. Benisty S, Boissiere F, Faucheux B, Agid Y, Hirsch EC. TrkB messenger RNA expression in normal human brain and in the substantia nigra of parkinsonian patients: an in situ hybridation study. *Neuroscience* 1998; 86: 813-826.

63. Lorigados L, Soderstrom S, Ebendal T. Two site enzyme immunoassay for beta NGF applied to human patient sera. *J Neurosci Res* 1992; 32: 329-339.

64. Boka G, Anglade P, Wallach D, Javoy-Agid F, Agid Y, Hirsch EC. Immunocytochemical analysis of tumor necrosis factor and its receptor in Parkinson's disease. *Neurosci Lett* 1994; 172: 151-154.

65. Mogi M, Harada M, Riederer P, Narabayashi H, Fujita K, Nagatsu T. Tumor necrosis factor (TNF $\alpha$ ) increases both in the brain and in the cerebrospinal fluid from parkinsonian patients. *Neurosci Lett* 1994; 165: 208-210.
66. Mogi M, Harada M, Kondo T, Riederer P, Inagaki H, Mimami M, et al. Interleukin 1-beta, interleukin 6, epidermal growth factor and transforming growth factor-alpha are elevated in the brain from parkinsonian patients. *Neurosci Lett* 1994; 180: 147-150.
67. Dobbs RJ, Charlett A, Purkiss AG, Dobbs SM, Weller C, Peterson DW. Association of circulating TNF $\alpha$  and IL-6 with ageing and parkinsonism. *Acta Neurol Scand* 1999; 100: 34-41.
68. Nauta WJ. A proposed reorganization of the basal ganglia and telencephalon. *Neuroscience* 1979; 4: 1875-1881.
69. Flaherty AW, Graybiel AM. Anatomy of the basal ganglia. In: Marsden CD, Fahn S, editors. *Movement Disorders*. Boston: Butterworth, 1994.
70. Albin R, Young AB, Penny JB. The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends Neurosci* 1989; 12: 366-375.
71. Alexander GE, De Long MR, Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci* 1986; 9: 357-381.

72. Alexander GE, Crutcher MD. Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends Neurosci* 1990; 13: 266-271.
73. Cummings JL. Anatomic and behavioral aspects of frontal-subcortical circuits. *Ann NY Acad Sci* 1995; 769: 1-13.
74. Besson MJ, Gaybriel AM, Quinn B. Coexpresion of neuropeptides in the cat's striatum: an immunohistochemical study of substance P, dynorphin B, and enkephalin. *Neuroscience* 1990; 39: 33-58.
75. Sigwald J, Bovet D, Dumont J. Le traitement de la maladie de Parkinson par la cholhydrate de diethylaminoethyl-N- thyodiphenylalanine. *Rev Neurol ( Paris)* 1946; 78: 581.
76. Birkmayer W, Hornykiewicz O. Der L-3,4 Dioxyphenilation (Dopa)-Effekt bei der Parkinson-Akinese. *Wien Klin Wochenschr* 1961; 73: 787-788.
77. Barbeau A. Biochemistry of Parkinson's disease. In: *Proceedings of the 7<sup>th</sup> International Congress of Neurology*. Roma: 1961.
78. Cotzias GC, Van Moert MH, Schiffer LM. Aromatic aminoacids and modification of parkinsonism. *N Engl J Med* 1967; 276: 374-379.
79. Cotzias GC, Papavasiliou PS, Gellene R. Modification of parkinsonism-chronic treatment with L-dopa. *N Engl J Med* 1969; 280: 337-345.
80. Mawdsley C. Parkinson's disease. In: *Recent advances in Clinical Neurology*. Matthews WB, eds. Londres: Churchill-Livingstone, 1975.



81. Yahr MD, Duvoisin RC, Mendoza MR, Schear MA, Barret RE. Modification of L-dopa therapy of parkinsonism by alphas-methyl-L-lysine (MK-486). *Am Neurol Assoc* 1971; 96: 55-58.
82. Barbeau A. L-dopa therapy in Parkinson's disease: a critical review of nine years experience. *Can Med Assoc J* 1969; 101: 791-800.
83. Calne DB, Burton K, Beckman J, Martin WR. Dopamine agonists in Parkinson's disease. *Can J Neurol Sci* 1984; 11: 221-224.
84. Marsden CD. Parkinson's disease. *Postgrad Med J* 1992; 68: 538-543.
85. Hely MA, Morris JG, Traficante R, Reid WG, O'Sullivan OV, Williamson PM. The Sydney Multicentre Study of Parkinson's disease: a randomised, prospective five years study comparing low dose bromocriptine with low dose levodopa-carbidopa. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 903-910.
86. Brogden RN, Carmine AA, Heel RC, Speight TM, Avery GS. Domperidone: a review of its pharmacological activity, pharmacokinetics and therapeutic efficacy in the symptomatic treatment of chronic dyspepsia and as antiemetic. *Drugs* 1982; 24: 360-400.
87. Rinne UK. Early combination of bromocriptine and levodopa in the treatment of Parkinson's disease: a 5-year follow-up. *Neurology* 1987; 37: 826-828.
88. Marsden CD. Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 672-681.

89. Lees AJ, Stern GM. Sustained bromocriptine therapy in previously untreated patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Ps* 1981; 44: 1020-1023.

90. Langtry HD, Clissold SP. Pergolide: a review of its pharmacological properties and therapeutic potential in Parkinson's disease. *Drugs* 1990; 39: 491-506.

91. Pezzolli G, Martignoni E, Pacchetti C, Angeleri VA, Lamberti P, Muratorio A, et al. Pergolide compared to bromocriptine in Parkinson's disease: a multicentre, cross-over, controlled study. *Movement Disord* 1994; 9: 431-436.

92. Vaamonde J, Luquin MR, Obeso JA. Subcutaneous lisuride infusion in Parkinson's disease: response to chronic administration in 34 patients. *Brain* 1991; 114: 601-614.

93. Critchley P, Grandas F, Quinn N, Coleman R, Parkes D, Marsden CD. Psychosis and the lisuride pump. *Lancet* 1986; 2: 349.

94. Schachter M, Marsden CD, Parkes JD, Jenner P, Testa B. Deprenyl in the management of response fluctuations in patients with Parkinson's disease on levodopa. *J Neurol Neurosurg Ps* 1980; 43: 1016-1021.

95. Lees AJ, Shaw KM, Kohout LJ, Stern GM, Elsworth JD, Sandler M, et al. Deprenyl in Parkinson's disease. *Lancet* 1977; 2: 791-795.

96. Parkinson Study Group. Effect of deprenyl on the progression of disability in early Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1989; 321: 1364-1371.

97. Ward C. Does selegiline delay progression of Parkinson's disease? A critical re-evaluation of the DATATOP study. *J Neurol Neurosurg Ps* 1994; 57: 217-220.
98. Parkinson Study Group. Impact of deprenyl and tocopherol treatment on Parkinson's disease in DATATOP subjects not requiring levodopa. *Ann Neurol* 1996; 39: 29-36.
99. Lees AJ. Comparison of therapeutic effects and mortality data of levodopa and levodopa combined with selegiline in patients with early, mild Parkinson's disease. *Brit Med J* 1995; 39: 29-36.
100. Hely MA, Morris JGL. Controversies in the treatment of Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol* 1996; 9: 308-313.
101. Timberlake WH, Vance MA. Four-year treatment of patients with parkinsonism using amantadine alone or with levodopa. *Ann Neurol* 1978; 3: 119-128.
102. Marsden CD, Parkes JD, Quinn N. Fluctuations in disability in Parkinson's disease: clinical aspects. In: Marsden CD, Fahn S, editors. *Movement disorders*. London: Butterworths Scientific, 1982.
103. Marsden CD, Parkes JD. "On/off" effects in patients in Parkinson's disease on chronic levodopa therapy. *Lancet* 1976; 1: 292-296.
104. Hardie RJ, Lees AJ, Stern GM. On-off fluctuations in Parkinson's disease: a clinical and neuropharmacological study. *Brain* 1984; 107: 487-506.

105. Lees AJ. The on-off phenomenon. *J Neurol Neurosurg Ps* 1989; 42 (special suppl): 29-37.
106. Chase TN, Mouradian MD, Engber TM. Motor response complications and the function of striatal efferent systems. *Neurology* 1993; 43 (suppl 6): 23-27.
107. Bravi D, Mouradian MD, Roberts JW, Davis TL, Sohn YH, Chase TN. Wearing-off fluctuations in Parkinson's disease: contributions of postsynaptic mechanisms. *Ann Neurol* 1994; 36: 27-31.
108. Cederbaum JM, Breck L, Hutt H, Mc Dowell FH. Controlled-release levodopa/carbidopa: I. Sinemet CR-3 treatment of response fluctuations in Parkinson's disease. *Neurology* 1987; 37: 233-241.
109. Koller WC, Pahwa R. Treating motor fluctuations with controlled-release levodopa preparations. *Neurology* 1994; 44 (suppl 6): 23-28.
110. Melamed E, Bitton V, Zelig O. Episodic unresponsiveness to single doses of L-dopa in parkinsonian fluctuators. *Neurology* 1986; 36: 100-103.
111. Frankel JP, Kempster BA, Bovingdon M, Webster R, Lees AJ, Stern GM. The effects of oral protein on the absorption of intraduodenal levodopa and performance. *J Neurol Neurosurg Ps* 1989; 52: 1063-1067.
112. Ziegler M, Ranoux D, de Recondo J. Clinical efficacy of a liquid formulation of levodopa (Madopar dispersible) in reversing afternoon "off" periods in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 1994; 17 (suppl 3): 21-25.

113. Metman LV, Hoff J, Mouradian MM, Chase TN. Fluctuations in plasma levodopa and motor responses with liquid and tablet levodopa/carbidopa. *Movement Disord* 1994; 9: 463-465.

114. Sage JL, Trooskin S, Sonsalla PK, Heikkila RE, Duvoisin RC. Long-term duodenal infusion of levodopa for motor fluctuations in parkinsonism. *Ann Neurol* 1988; 24: 87-89.

115. Kurth MC, Tetrud JW, Tanner CM, Irwin I, Stebbins GT, Goetz CG, et al. Double-blind, placebo-controlled, crossover study of duodenal infusion of levodopa/carbidopa in Parkinson's disease patients with "on-off" fluctuations. *Neurology* 1993; 43: 1698-1703.

116. Lera G, Vaamonde J, Rodríguez M, Obeso JA. Cabergoline in Parkinson's disease: long-term follow-up. *Neurology* 1993; 43: 2587-2590.

117. Pérez-Aharon J, Abbot RJ, Playfer JR, Foster J, Wells TJ, Brook D, et al. Ropinirole, a placebo-controlled study of efficacy as adjunct therapy in parkinsonian patients not optimally controlled on l-dopa. *Neurology* 1994; 44 (suppl 2): 244.

118. Mierau J, Schneider FJ, Ensinger HA, Chio CL, Lajiness ME, Huff RM. Pramipexole binding and activation of cloned and expressed dopamine D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub> and D<sub>4</sub> receptors. *Eur J Pharmacol* 1995; 290: 29-36.

119. Belluzzi JD, Domino EF, May JM, Bankiewicz KS, Mc Afee DA. N-0923, a selective dopamine D<sub>2</sub> receptor agonist, is efficacious in rat and monkey models of Parkinson's disease. *Movement Disord* 1994; 9: 147-154.

120. Verhagen L, Sethy VH, Roberts JR, Bravi D, Hoff JI, Mouradian MM, et al. Motor effects of the partial dopamine agonists (-)-3-PPP (Preclamol) in Parkinson's disease. *Neurology* 1994; 44 (suppl 2): 244.

121. Baronti F, Mouradian MM, Conat KE, Giuffra M, Brushitta G, Chase TN. Partial dopamine agonists therapy of levodopa -induced dyskinesias. *Neurology* 1992; 42: 1241-1243.

122. Jenner P. The rational use of dopamine agonists in Parkinson's disease. *Neurology* 1995; 45 (suppl 3): 6-12.

123. Parkinson Study Group. A controlled trial of lazabemide (RO 19-6327) in levodopa-treated Parkinson's disease. *Arch Neurol (Chicago)* 1994; 51: 342-347.

124. Merello M, Lees AJ, Webster R, Bovingdom M, Gordin A. Effect of entacapone, a peripherally acting catechol-O-methyl-transferase inhibitor, on the motor response to acute treatment with levodopa in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosur Ps* 1994; 57: 186-189.

125. Frankel JP, Lees AJ, Kempster PA, Stern GM. Subcutaneous apomorphine in the treatment of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosur Ps* 1994; 53: 96-101.

126. Hughes AJ, Bishop S, Kleedorfer B, Turjanski N, Fernández W, Lees AJ, et al. Subcutaneous apomorphine in Parkinson's disease: response to chronic administration for up to 5 years. *Movement Disord* 1993; 8: 165-170.

127. Albin RL, Young AB, Penney JB. The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends Neurosci* 1989; 12: 366-375.
128. Alexander GE, Crutcher MD. Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends Neurosci* 1990; 13: 266-271.
129. Greeberg DA. Glutamate and Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1993; 34:639.
130. Klockgether T, Turski L. Toward an understanding of the role of glutamate in experimental parkinsonism: agonist-sensitive sites in the basal ganglia. *Ann Neurol* 1993; 34; 585-593.
131. Hassler R, Reichert T, Mundinger F, Umbach W, Ganglberger JA. Physiological observations in stereotaxic operations in extrapyramidal motor disturbances. *Brain* 1960; 83: 337-350.
132. Fahn S. On-off effect with levodopa therapy in parkinsonism. Clinical and pharmacological correlations and the effect of intramuscular piridoxine. *Neurology* 1974; 24: 431-441.
133. Tolosa E, Valdeoriola F. Mid-stage parkinsonism with mild motor fluctuations. *Clin Neuropharmacol* 1994; 17: 19-31.
134. Marsden CD. The misterious motor function of the basal ganglia. *Neurology* 1982; 32: 514-539.

135. Koller W, Pahwa R, Busenbark K, Hubble J, Wilkinson L, Lang A, et al. High frequency unilateral thalamic stimulation in the treatment of essential and parkinsonian tremor. *Ann Neurol* 1997; 42: 292-299.

136. Limousin P, Krack P, Pollack P, Benazzouz A, Ardouin C, Hoffman D, et al. Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1998; 339: 1105-1111.

137. Kumar R, Lozano AM, Kim YJ, Hutchinson WD, Sime E, Hallett E, et al. Double-blind evaluation of subthalamic nucleus deep brain stimulation in advanced Parkinson's disease. *Neurology* 1998; 51: 850-855.

138. Obeso J, Alvarez L, Macías RJ, Linazasoro G, Guridi J, Rodríguez MC, et al. Lesion of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Neurology* 1997; 48: 138.

139. Jankovick J, Cardoso F, Grossman RG, Hamilton WJ. Outcome after stereotactic thalamotomy for parkinsonian, essential and other types of tremor. *Neurosurgery* 1995; 37: 680-687.

140. Diederich N, Goetz CG, Stebbins GT, Klawans HL, Nittner K, Konosakis A, et al. Blinded evaluations confirm long term asymmetric effect of unilateral thalamotomy or subthalamotomy on tremor in Parkinson's disease. *Neurology* 1992; 42: 1311-1314.

141. Hallett M, Litvan I, and the Task Force on Surgery for Parkinson's disease. Evaluation of surgery for Parkinson's disease. *Neurology* 1999; 53: 1910-1921.



142. Baron MS, Vitek JL, Bakay RAE, Green J, Kaneoke Y, Hashimoto T, et al. Treatment of advanced Parkinson's disease by posterior GPi pallidotomy: 1-year result of a pilot study. *Ann Neurol* 1996; 40: 355-366.

143. Lozano AM, Lang AE, Gálvez-Jiménez N, Miyasaki J, Duff J, Hutchinson W, et al. Effect of GPi pallidotomy on motor function in Parkinson's disease. *Lancet* 1995; 346: 1383-1387.

144. Dogali M, Fazzini E, Kolodny E, Eidelberg D, Sterio D, Devinsky O, et al. Stereotactic ventral pallidotomy for Parkinson's disease. *Neurology* 1995; 45: 753-761.

145. Linazasoro G, Gorospe A, Rodríguez MC, Guridi J, Ramos E, Mozos A, et al. Palidotomía en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson complicada: resultados clínicos a los dos años y análisis de factores pronósticos. *Neurología* 1999; 14: 53-61.

146. Molinuevo JL, Valldeoriola F, Rumià J, Nobbe FA, Ferrer E, Tolosa E. Eficacia y seguridad de la palidotomía posteroventral en la enfermedad de Parkinson avanzada. *Med Clin (Barcelona)* 2000; 114: 205-208.

147. Krack P, Pollack P, Limousin P, Hoffman N D, Xie J, Benazzouz A, et al. Subthalamic nucleus or internal pallidal stimulation in young onset Parkinson's disease. *Brain* 1998; 121: 451-457.

148. Nutt JG. Levodopa-induced dyskinesia: review, observations and speculations. *Neurology* 1990; 40: 340-345.

149. Mouradian MM, Heuser IJ, Baronti F, Fabbrini G, Juncos JL, Chase TN, et al. Pathogenesis of dyskinesias in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1989; 25: 523-526.

150. Marconi R, Lefebvre-Caparros D, Bonnet AM, Vidailhet M, Dubois B, Agid Y. Levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: phenomenology and pathophysiology. *Movement Disord* 1994; 9: 2-12.

151. Tanner CM, Melamed E, Lees AJ. Managing motor fluctuations, dyskinesias, and other adverse effects in Parkinson's disease. *Neurology* 1994; 44 (suppl 1): 12-16.

152. Durif F, Vidailhet M, Bonnet AM, Blin J, Agid Y. Levodopa-induced dyskinesias are improved by fluoxetine. *Neurology* 1995; 45: 1855-1858.

153. Klockgether T, Loeschmann PA, Wuellner U. New medical and surgical treatments for Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol* 1994; 7: 346-352.

154. Cummings JL. Intellectual impairment in Parkinson's disease: clinical, pathological and biochemical correlates. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1988; 1: 24-36.

155. Koller WC. *Handbook of Parkinson's disease*. New York: Marcel Dekker Inc, 1987.

156. Goetz CG, Stebbins GT. Mortality and hallucinations in nursing home patients with advanced Parkinson's disease. *Neurology* 1995; 45: 669-671.

157. Saint-Cyr JA, Taylor AE, Lang AE. Neuropsychological and psychiatric side effects in the treatment of Parkinson's disease. *Neurology* 1993; 43 (suppl 6): 47-52.

158. Goodwin FK. Psychiatric side effects of levodopa in man. *JAMA* 1971; 218: 1915-1920.

159. Ceesia CG, Barr AN. Psychosis and other psychiatric manifestations of levodopa therapy. *Arch Neurol (Chicago)* 1970; 23: 193-200.

160. Jenkins RB, Groh RH. Mental symptoms in parkinsonian patients treated with levodopa. *Lancet* 1970; 2: 177-180.

161. Keenan RE. The Eaton collaborative study of levodopa, therapy in parkinsonism: a summary. *Neurology* 1970; 20: 46-59.

162. Langrall HM. The Roche collaborative study of levodopa, realbefore the second Roche symposium on levodopa. New Jersey: Nutley NJ, 1970.

163. Goetz CG, Tanner CM, Klawans HL. Pharmacology of hallucinations individual by long-term drug therapy. *Am J Psychiat* 1982; 139: 494-497.

164. 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: 1518-1522.

165. Stein MB, Heuser IJ, Vade TW. Anxiety disorders in patients with Parkinson's disease. *Am J Psychiat* 1990; 147: 217-220.

166. Nissembaun H, Quinn NP, Brown RG, Toone B, Gothan AM, Marsden CM, et al. Mood swing associated with the “on-off” phenomenon in Parkinson’s disease. *Psychol Med* 1987; 17: 899-904.

167. Siemers EC, Shekhar A, Quaid K, Dickson H. Anxiety and motor performance in Parkinson’s disease. *Movement Disord* 1993; 8: 501-506.

168. Mayeux R. The mental state in Parkinson’s disease. In : Koller WC, ed. *Handbook of Parkinson’s disease*. New York: Marcel Dekker Inc, 1993.

169. Vázquez A, Jiménez-Jiménez FJ, García-Ruiz P, García-Urra D. “Panic attacks” in Parkinson’s disease. A long-term complication of levodopa therapy. *Acta Neurol Scand* 1993; 87: 14-18.

170. Dooneief G, Mirabello E, Bell K, Marde K, Stern Y, MayeuxR. An estimate of the incidence of depression in idiopathic Parkinson’s disease. *Arch Neurol (Chicago)* 1992; 49: 305-307.

171. Raft D, Newman M, Spencer R. Suicide on levodopa. *Southern Med J* 1972; 65: 312.

172. Cherington M. Parkinsonism, L-dopa and mental depression. *J Amer Geriatr Soc* 1970; 18: 513-516.

173. O’Brian CP, DiGiacomo JN, Fahn S, Schwarz GA. Mental effects of high dosage levodopa. *Arch Gen Psychiat* 1971; 24: 61-64.

174. Starkstein SE, Preziosi TJ, Forreter AW, Robinson RG. Specificity of affective and autonomic symptoms of depression in Parkinson’s disease. *J Neurol Neurosur Ps* 1990; 53: 869-873.

175. Mayeux R, Stern Y, Cote L, Williams JB. Altered serotonin metabolism in depressed patients with Parkinson's disease. *Neurology* 1984; 34: 642-646.
176. Calne DB, Stern GM, Laurence DR, Sharkey J, Armitage P. Levodopa in post encefalitis parkinsonism. *Lancet* 1969; 2: 744-746.
177. Cotzias GC, Papavasiliou, Ginos JZ, Steck A, Duby S. Metabolic modification of Parkinson's disease and of chronic manganese poisoning. *Annu Rev Med* 1971; 22: 205-326.
178. Celesia GC, Barr AN. Psychosis and psychiatric manifestations of levodopa therapy. *Arch Neurol (Chicago)* 1970; 23: 193-200.
179. Celesia CG, Wananaker WM. Psychiatric disturbances in Parkinson's disease. *Dis Nerv Syst* 1972; 33: 577-583.
180. Friedman JH. The management of the levodopa psychosis. *Clin Neuropharmacol* 1991; 14: 283-295.
181. Factor SA, Molho ES, Podskalny GD, Brown D. Parkinson's disease: drug induced psychiatric states. *Adv Neurol* 1995; 65: 115-138.
182. Jenkins' RB, Groh RH. Mental symptoms in parkinsonian patients treated with L-dopa. *Lancet* 1970; 2: 177-180.
183. Goetz CG, Tanner CM, Klawans HL. Pharmacology of hallucinations induced by long term drug therapy. *Am J Psychiat* 1982; 139: 494-497.

184. Hubble JP. Management of behavioral symptoms in Parkinson's disease. In: Koller WC, Paulson G, eds. *Therapy of Parkinson's disease*. New York: Marcel Dekker Inc, 1995.
185. Kalat JW. *Biological psychology*. Belmont LA: Wadsworth Publishing Co., 1988.
186. Moskowitz C, Moses H, Klawans HL. Levodopa-induced psychosis: A kindling phenomenon. *Am J Psychiat* 1978; 135: 669-675.
187. Glantz RH, Bieliauskas L, Paleopogos N. Behavioral indication of hallucinosis in levodopa treated Parkinson's disease. *Adv Neurol* 1986; 45: 417-420.
188. Mayeux R, Chen J, Mirabello E, Marder K, Bell K, Dooneief G, et al. An estimate of the incidence of dementia in idiopathic Parkinson's disease. *Neurology* 1990; 40: 1513-1517.
189. Biggins CA, Boyd JL, Harrop FA, Madeley P, Mindham RH, Ranall JI, et al. A controlled longitudinal study of dementia in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosur Ps* 1992; 55: 566-571.
190. Lieberman A, Dziatolowski M, Kupersmith M, Serby M, Goodgold A, Korein J, et al. Dementia in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1979; 6: 355-359.
191. Javoy-Agid F, Agid Y. Is the mesocortical dopaminergic system involved in Parkinson's disease?. *Neurology* 1980; 30: 1326-1330.

192. Donnelly EF, Chase TN. Intellectual and memory function in parkinsonian and nonparkinsonian patients treated with levodopa. *Dis Nerv Syst* 1972; 34: 119-123.

193. Beadsley JV, Puletti F. Personality (MMPI) and cognitive (WAIS) changes after levodopa treatment occurrence in patients with Parkinson's disease. *Arch Neurol (Chicago)* 1971; 25: 145-150.

194. Radbill R, Rosenberg G, Schwartz A. Effects on levodopa therapy in patients with Parkinson's disease. II. Measurement of behavioral changes. *Can Med Assoc J* 1974; 111: 1218-1222.

195. Kiklan M, Whelihan W, Cullinow T. Levodopa and psychometric performance in parkinsonism five years later. *Neurology* 1976; 26: 173-179.

196. Portin R, Rinne UK. Predictive factors of cognitive deterioration and dementia in Parkinson's disease. *Adv Neurol* 1987; 45: 413-416.

197. Pullman SL, Watts RL, Juncos JL, Chase TN, Sanes JN. Dopaminergic effect on simple and choice reaction time performance in Parkinson's disease. *Neurology* 1988; 38: 249-254.

198. Mohr F, Fabrini G, Ruggieri S, Fedio P, Chase TN. Cognitive concomitants of dopamine system stimulation in parkinsonian patients. *J Neurol Neurosur Ps* 1987; 50: 1192-1196.

199. Huber SJ, Shulman HG, Paulson GW, Shuttleworth EC. Fluctuations in plasma dopamine levels impair memory in Parkinson's disease. *Neurology* 1987; 37: 1371-1375.

200. Huber SJ, Shulman HG, Paulson GW, Shuttlesworth EC. Dose-dependent memory impairment in Parkinson's disease. *Neurology* 1989; 39: 438-440.

201. Lange KW, Robbins TW, Marsden CD, James M, Owen AM, Paul GM. L-dopa withdrawal selectivity impairs cognitive performance in test sensitive to frontal lobe dysfunction. *Psychopharmacology* 1992; 107: 394-404.

202. Nausieda PA, Weiner WJ, Kaplan LR, Weber S, Klawans HL. Sleep disruption in the course of chronic levodopa therapy: an early feature of the levodopa psychosis. *Clin Neuropharmacol* 1982; 5: 183-194.

203. Corsini GV, Del Zompo M, Manconi S, Piccardi MP, Onali PM, Mangoni A. Evidence for dopamine receptors in the human brain mediating sedation and sleep. *Life Sci* 1977; 20: 1613-1618.

204. Koller WC, Silver DE, Lieberman A. An algorithm for the management of Parkinson's disease. *Neurology* 1994; 44 (suppl 10): 1-52.

205. Koller WC, Vetere-Overfield B, Williamsom A, Busenbark K, Nash J, Parrish D. Sexual dysfunction in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 1990; 13: 461-463.

206. Brown RG, Jahanshahi M, Quinn N, Marsden CD. Sexual function in patients with Parkinson's disease and their partners. *J Neurol Neurosurg Ps* 1990; 53: 480-486.

207. Burguera JA, García Reboll L, Martínez Aguyo E. Disfunción sexual en la enfermedad de Parkinson. *Neurología* 1994; 9: 178-181.



208. Quinn N, Toone B, Lang AE. Dopa dose-dependent sexual deviation. *Brit J Psychiat* 1983; 142: 296-298.

209. Klawans HL. Amine precursors in neurologic disorders and the psychosis. In: *Biology of the major psychosis*. Freedman DX, ed. New York: Raven Press 1975.

210. Klawans HL, Crosset P, Dana N. Effect of chronic amphetamine exposure on stereotyped behavior: implication for pathogenesis of L-dopa induced dyskinesias. In: Calne DB, Chase TN, Barbeau A, eds. *Advances in Neurology*. New York: Raven Press; 1975.

211. Klawans HL, Margolin DI. Amphetamine-induced dopaminergic hypersensitivity in guinea pigs. *Arch Gen Psychiat* 1975; 32: 725-732.

212. Klawans HL, Goetz C, Westheimer R. The pharmacology of schizophrenia. In: Klawans HL, ed. *Clin Neuropharmacology*. New York: Raven Press 1976.

213. Marsh JG, Markham CH. Does levodopa alter depression and psychopathology in parkinsonian patients? *J Neurol Neurosurg Ps* 1973; 36: 925-935.

214. Klawans HL. Cerebrospinal fluid homovanillic acid in Huntington's chorea. *J Neurol Sci* 1971; 13: 277-279.

215. Stevens JR. An anatomy of schizophrenia? *Arch Gen Psychiat* 1973; 29: 177-189.

216. Mclennan H, York DH. The action of dopamine on neurons of the caudate nucleus. *J Physiol (London)* 1967; 189: 393-402.

217. Zoldan J, Friedberg G, Livneh M, Melamed E. Psychosis in advanced Parkinson's disease: treatment with ondansetron, a 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonist. *Neurology* 1995; 45: 1305-1308.

218. Kerwin RW. The new atypical antipsychotics. *Brit J Psychiatry* 1994; 164: 141-148.

219. Bolden C, Cusack B, Richelson E. Clozapine is a potent and selective muscarinic antagonist at the five cloned human muscarinic acetylcholine receptors expressed in the CHO-K1 cell. *Eur J Pharmacol* 1991; 192: 205-206.

220. Scholz E, Dichgans J. Treatment of drug-induced exogenous psychosis in parkinsonism with clozapine and fluperlapine. *Eur Arch Psy Neurol Sci* 1985; 235: 60-64.

221. Friedman JH, Max J, Swift R. Idiopathic Parkinson's disease in a chronic schizophrenic patient. Long-term treatment with clozapine and L-dopa. *Clin Neuropharmacol* 1987; 10: 470-475.

222. Friedman JH, Lannon MC. Clozapine in the treatment of psychosis in Parkinson's disease. *Neurology* 1989; 39: 1219-1221.

223. Rabey JM, Treves TA, Neufeld NY, Orlov E, Korczyn AD. Low-dose clozapine in the treatment of levodopa-induced mental disturbances in Parkinson's disease. *Neurology* 1995; 45: 432-434.

224. Krupp P, Barnes P. Clozapine-associated agranulocytosis: risk and aetiology. *Brit J Psychiat* 1992; 160: 38-40.

225. Wolters EC, Hurwitz TA, Mak E, Teal P, Peppard FR, Remick R, et al. Clozapine in the treatment of parkinsonian patients with dopaminomimetic psychosis. *Neurology* 1990; 40: 832-834.

226. Wolters EC, Hurwitz TA, Peppard FR, Cline DB. Clozapine: an antipsychotic agent in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 1989; 12: 83-90.

227. Moore NA, Tye NC, Axton MS, Risius FC. The behavioral pharmacology of clozapine, a novel atypical antipsychotic agent. *J Pharmacol Exp Ther* 1992; 262: 545-551.

228. Wolters EC, Jansen EN, Tuynman-Qua HG, Bergmans PL. Olanzapine in the treatment of dopaminomimetic psychosis in patients with Parkinson's disease. *Neurology* 1996; 47: 1085-1087.

229. Friedman JH, Factor SA. Atypical antipsychotics in the treatment of drug induced psychosis in Parkinson's disease. *Movement Disord* 2000; 15: 201-211.

230. Idaanpaan-Heikkila J, Alhave E, Okinvora M, Palva I. Agranulocytosis during treatment with clozapine. *Eur J Clin Pharmacol* 1977; 11: 193-198.

231. Alvir JMA, Lieberman JA, Safferman AZ. Clozapine induced agranulocytosis. Incidence and risk factors in United States. *New Engl J Med* 1993; 329: 162-167.

232. Mecco G, Alessandria A, Bonifati V, Guistini P. Risperidone for hallucinations in levodopa treated Parkinson's disease patients. *Lancet* 1994; 343: 1370-1371.

233. Knable MB, Heinz A, Raedler T, Weinberger DR. Extrapyramidal side effects with risperidone and haloperidol at comparable D2 receptor occupancy levels. *Psychiatry Res* 1997; 75: 91-101.

234. Bymaster FD, Calligaro DO, Flacone JF, Marsh RD, Moore NA, Tye NC, et al. Radio receptor binding profile of the atypical antipsychotic olanzapine. *Neuropsychopharmacol* 1996; 14: 87-96.

235. Kastrup O, Gastpar M, Schwarz M. Acute dystonia due to clozapine. *J Neurol Neurosur Ps* 1994; 57: 119.

236. Beasley CM Jr, Tollefson GD, Tran PD. Efficacy of olanzapine: an overview of pivotal trials. *J Clin Psychiat* 1997; 58 (suppl 10): 7-12.

237. Beasley Jr CM, Tollefson GD, Tran PD, Saterlee W, Sanger T, Hamilton S. Olanzapine versus placebo and haloperidol: acute phase results of the North American double-blind olanzapine trial. *Neuropsychopharmacol* 1996; 14: 111-123.

238. Beasley Jr CM, Sanger T, Satterlee W, Tollefson GD, Tran PD, Hamilton S. Olanzapine versus placebo: results of a double-blind, fixed dose olanzapine trial. *Psychopharmacology* 1996; 124: 159-167.

239. Evatt ML, Jewart D, Juncos JL. "Seroquel" (ICI 204, 636) treatment of psychosis in parkinsonism. *Movement Disord* 1996; 11: 595.

240. Juncos JL, Evatt ML, Jewart D. Long term effects of quetiapine fumarate in parkinsonism complicated by psychosis. *Neurology* 1998; 50 (suppl 4): 70-71.

241. Juncos JL, Arvanitis L, Sweitzer D, Yeung P, Jewart D, Nemeroff C. Quetiapine improve psychotic symptoms associated with Parkinson's disease. *Neurology* 1999; 52(suppl 2): 262.

242. Targum SD, Criden MR, Rubin A, Arvanitis LA. Efficacy of seroquel (quetiapine) in Parkinson's patients with psychosis. *Movement Disord* 1997; 12: 842.

243. Fernández HH, Friedman JH, Jacques C, Rosenfeld M. Quetiapine for the treatment of drug induced psychosis in Parkinson's disease. *Movement Disord* 1999; 14: 484-487.

244. Mendis T, Mohr E, George A, Rusk IN, Gray P, Grimes JD. Symptomatic relief front treatment-induced psychosis in Parkinson's disease: an open label pilot study with remoxipide. *Movement Disord* 1994; 9: 197-200.

245. Zoltan J, Friedberg G, Goldberg-Stern H, Melamed E. Ondasetron for hallucinosis in advanced Parkinson's disease. *Lancet* 1993; 341: 562-563.

246. Jansen Steur EN. Increases of Parkinson disability after fluoxetine medication. *Neurology* 1993; 43: 211-213.
247. Douyon R, Serby M, Klutchko B, Rotrosen J. ECT and Parkinson's disease revisited: a naturalistic study. *Am J Psychiat* 1989; 146: 1452-1455.
248. Faber R, Trimble M. Electroconvulsive therapy in Parkinson's disease and other movement disorders. *Movement Disord* 1991; 6: 293-303.
249. Kurlan R, Dinitopoulos T. Selegiline and manic behaviours in Parkinson's disease. *Arch Neurol (Chicago)* 1992; 49: 1231.
250. Greene P, Cote L, Fahn S. Treatment of drug induced psychosis in Parkinson's disease with clozapine. *Adv Neurol* 1993; 60: 703-706.
251. Melamed E, Achiron A, Shapira A, Davidoviez S. Persistent and progressive parkinsonism after discontinuation of chronic neuroleptic therapy: an additional tardive syndrome? *Clin Neuropharmacol* 1991; 14: 273-278.
252. Moskowitz C, Moses H, Klawans HL. Levodopa induced psychosis: a kindling phenomenon. *Am J Psychiat* 1978; 135: 669-675.
253. Lieberman A. Managing the neuropsychiatric symptoms of Parkinson's disease. *Neurology* 1998; 50 (suppl 6): 33-38.
254. Lang AE, Lozano AM. Parkinson's disease. *New Engl J Med* 1998; 339: 1130-1143.
255. Wolters EC. Dopaminomimetic psychosis in Parkinson's disease patients: diagnosis and treatment. *Neurology* 1999; 52(suppl 3): 10-13.

256. Goetz CG, Stebbins GT. Risk factors for nursing home placement in advanced Parkinson's disease. *Neurology* 1993; 43: 2227-2229.
257. Assessment of EPS and tardive dyskinesia in clinical trials. Collaborative Working Group on Clinical Trial Evaluations. *J Clin Psychiat* 1998; 59(suppl 12):23-27.
258. Factor SA, Molho ES, Podskalny GD, Brown D. Parkinson's disease. Drug-induced psychiatric states. In: Weiner WJ, Lang AE, ed. *Behavioral neurology of movement disorders*. New York: Raven Press, 1995: 115-138.
259. Klawans HL, Weiner WJ. Attempted use of haloperidol in the treatment of L-dopa induced dyskinesias. *J Neurol Neurosur Ps* 1974; 37: 427-430.
260. Campbell M, Young PI, Bateman DN, Smith JM, Thomas SHL. The use of atypical antipsychotics in the management of schizophrenia. *Brit J Clin Pharmacol* 1999; 47: 13-22.
261. Weiner WJ, Minagar A, Shulman LM. Quetiapine for L-dopa induced psychosis in PD. *Neurology* 2000; 54:1538
262. Rabey JM, Treves TA, Neufeld MY, Orlov E, Korczyn AD. Low-dose clozapine in the treatment of levodopa-induced mental disturbances in Parkinson's disease. *Neurology* 1995; 45:432-434
263. Ruggieri 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: 204-209.

264. Chacón J. Psychosis in Parkinson's disease. *Eur Neurol* 1999; 6 (suppl 3): 185.
265. Alvarez M, Chacón J, Grande MA, Gamero MA, Pérez M, Ruiz JL, et al. Treatment of dopaminergic psychosis with olanzapine. Uses and secondary effects. *Movement Disord* 2000; 15 (suppl 3): 124-125.
266. Naumann R, Felber W, Heilemann H, Reuster T. Olanzapine-induced agranulocytosis. *Lancet* 1999; 354: 566-567.
267. Jiménez-Jiménez FJ, Tallón-Barranco A, Ortí-Pareja M, Zurdo M, Porta J, Molina JA. Olanzapine can worsen parkinsonism. *Neurology* 1998; 50: 1183-1184.
268. Friedman JH, Goldstein SM. Olanzapine in the treatment of dopaminomimetic psychosis in patients with Parkinson's disease. *Neurology* 1998; 50: 1195-1196.
269. Friedman JH, Goldstein S, Jaquacs C. Substituting clozapine for olanzapine in psychiatrically stable Parkinson's disease patients: results of an open label pilot study. *Clin Neuropharmacol* 1998; 21: 285-288.
270. Weiner WJ, Minagar A, Shulman LM. Olanzapine for the treatment of hallucinations/delusions in Parkinson's disease. *Movement Disord* 1998; 13: 862.
271. Churchyard A, Ianssek R. Olanzapine as treatment of the neuropsychiatric complications of Parkinson's disease: an open label study. *Movement Disord* 1998; 13 (suppl 2): 188.



272. Graham JM, Sussman JD, Ford KS, Sagar HJ. Olanzapine in the treatment of hallucinosis idiopathic Parkinson's disease: a cautionary note. *J Neurol Neurosurg Ps* 1998; 65: 774-777.

273. Molho ES, Factor SA. Worsening of motor features of parkinsonism with olanzapine. *Movement Disord* 1999; 14: 1014-1016

274. Stover NP, Juncos JL. Olanzapine treatment of Parkinson's disease with psychosis. *Neurology* 1999; 52 (suppl 2): 215.

275. Rudolf J, Ghaemi M, Schmulling S. Deterioration of parkinsonian symptoms following treatment of dopaminergic hallucinosis with olanzapine. *Eur Psychiat* 1999; 14: 356-357.

276. Aarsland D, Larsen JP, Lim NG, Tandberg E. Olanzapine for psychosis in patients with Parkinson's disease with and without dementia. *J Neuropsych Clin N* 1999; 11: 392-394.

277. Goetz CG, Blasucci LM, Leurgans S, Pappert EJ. Olanzapine and clozapine: comparative effects on motor function in hallucinating PD patients. *Neurology* 2000; 55: 789-794.

278. Tanner CM, Vogel C, Goetz CG, Klawans HL. Hallucinations in Parkinson's disease: a population study. *Ann Neurol* 1983; 14: 136-140.

279. Factor SA, Friedman JH. The emerging role of clozapine in the treatment of movement disorders. *Movement Disord* 1997; 12: 483-496.

280. Livingston MG. Risperidone. *Lancet* 1994; 343: 457-460.

281. Ford B, Lynch T, Greene P. Risperidone in Parkinson's disease. *Lancet* 1994; 344:681.
282. Rich S, Friedman JH, Ott B. Risperidone versus clozapine in the treatment of psychosis in six patients with Parkinson's disease and other akynetic-rygid syndromes. *J Clin Psychiat* 1995; 56: 556-559.
283. Cummings JL. Psychosis in neurologic disease: neurobiology and pathogenesis. *Neuropsychiat Neuropsychol Behav Neurol* 1992;5: 144-150.
284. Kahn N, Freeman A, Juncos JL. Clozapine is beneficial for psychosis in Parkinson's disease. *Neurology* 1991; 41: 1699-1700.
285. Wolters EC, Hurwitz TA, Mak E, Teal P, Peppard F, Remick R, et al. Clozapine in the treatment of parkinsonian patients with dopaminomimetic psychosis. *Neurology* 1990; 40: 832-834.
286. Stockton ME, Rasmussen K. Electrophysiological effects of olanzapine, a novel atypical antipsychotic, on A9 and A10 dopaminergic neurons. *Neuropsychopharmacol* 1996; 14: 97-104.
287. Skarsfeldt T. Differential effects of repeated administration of novel antipsychotic drugs on the activity of midbrain dopamine neurons in the rat. *Eur J Pharmacol* 1995; 281; 289-294.
288. Wolters EC, Jansen EN, Tuynman-Qua HG, Bergmans PL. Olanzapine in the treatment of dopaminomimetic psychosis in patients with Parkinson's disease. *Neurology* 1998; 50: 1196.

289. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-Mental State: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatric Rev* 1975; 12: 189-198.

290. Purdon SE, Jones BD, Stip E, Labelle A, Addington D, David SR, et al. Neuropsychological change in early phase schizophrenia during 12 months of treatment with olanzapine, risperidone or haloperidol. *Arch Gen Psychiat* 2000; 57: 249-258.

291. Purdon SE. Olanzapine and models of cognition. In: Tran PV, Bymaster F, Tye N, Herrera J, Breier A, Tollefson GD, eds. *Olanzapine (zyprexa): A novel antipsychotic*. Baltimore, Md: Willians and Wilkins, 2000.

COMITÉ DE FOMENTO DE LA INVESTIGACIÓN

Edmundo Mirón Ferriz  
Eficacia de la Olanzapina en la Psicosis Depresiva  
gica de la Enfermedad de Parkinso

30 de noviembre de 2001

El Presidente

El Secretario

El Vocal, El Doctorado

Abel Sánchez

[Signature]

[Signature]