

Facultad de Medicina

**Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Médicas,  
Odontológicas y de la Salud  
Universidad Nacional Autónoma de México**

**Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía  
Manuel Velasco Suarez**

**Espectroscopia de resonancia magnética nuclear de protón ( $^1\text{H}$ -MRS) en  
putamen, caudado y amígdala en pacientes con enfermedad de Parkinson  
(EP) y psicosis.**

Maestría en Ciencias Médicas

**INVESTIGADOR PRINCIPAL**

**Dra. Mayela Rodríguez Violante**

**Médico Adscrito al servicio de Neurología**

**TUTOR:**

**Dra. Teresita Corona Vázquez**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## INDICE

1. Resumen
2. Antecedentes
  - 2.1 Introducción
  - 2.2 Etiología
  - 2.3 Patología y Manifestaciones clínicas
  - 2.4 Hallazgos de imagen por resonancia magnética en EP
  - 2.5 Psicosis en enfermedad de Parkinson
3. Pregunta de investigación
4. Hipótesis
  - 4.1 Hipótesis de trabajo
  - 4.2 Hipótesis estadística
5. Objetivos
  - 5.1 Objetivo primario
  - 5.2 Objetivos secundarios
6. Justificación
7. Metodología
  - 7.1 Diseño
  - 7.2 Población y muestra
  - 7.3 Criterios de selección
    - 7.3.1 Criterios de inclusión grupo sin psicosis
    - 7.3.2 Criterios de inclusión grupo con psicosis
    - 7.3.3 Criterios de inclusión grupo control
    - 7.3.4 Criterios de exclusión
    - 7.3.5 Criterios de eliminación
  - 7.4 Método
  - 7.5 Análisis de espectroscopia
  - 7.6 Flujograma
  - 7.7 Tabla de variables principales
  - 7.8 Análisis estadístico
  - 7.9 Consideraciones éticas
  - 7.10 Consideraciones financieras
    - 7.10.1 Recursos humanos
    - 7.10.2 Recursos materiales
8. Resultados
  - 8.1 Población general de estudio.
  - 8.2 Población con EP y psicosis
  - 8.3 Población con estudio de espectroscopia de resonancia magnética
    - 8.3.1 Población con estudio de polisomnografía nocturna

8.3.2 Población con estudio de Cognistat

8.5 Población con genotipificación de polimorfismos de APOE

9. Discusión
10. Conclusión
11. Referencias

## 1. Resumen

La enfermedad de Parkinson (EP) es una de las patologías neurodegenerativas más frecuentes en el adulto y su prevalencia se incrementará como consecuencia del aumento en la tasa de sobrevivencia. Los trastornos neuropsiquiátricos presentes en la EP impactan directamente en la calidad de vida de los pacientes y familiares.

La psicosis se presenta hasta en un 30% de los pacientes. Clásicamente se considera que la psicosis en la EP es secundaria al tratamiento farmacológico, inclusive una de las principales estrategias del tratamiento anti-psicótico en EP es reducir los fármacos antiparkinsonianos. Más recientemente los estudios realizados en autopsias en pacientes con EP con y sin alucinaciones han reportado alteraciones anatómicas en la amígdala de pacientes con psicosis. Por otra parte se han propuesto criterios para definir la psicosis en la EP; dado que estos criterios toman en cuenta las alucinaciones visuales, aun cuando no hayan perdido la introspección de las mismas, probablemente el número de pacientes que cumplen criterios para psicosis aumente. El objetivo del presente trabajo es determinar si existen cambios neuroquímicos en áreas relacionadas tanto con la EP como con psicosis, específicamente el núcleo caudado, putamen y amígdala. Se incluyeron pacientes con EP idiopática que cumplieran además criterios de psicosis definidos por el grupo de trabajo del NINDS y se compararon con sujetos con la EP sin psicosis. Se llevó a cabo una entrevista estructurada y la aplicación de instrumentos clínicos para síntomas psicóticos. Posteriormente se realizó un estudio de espectroscopía de resonancia magnética nuclear de protón ( $^1\text{H-MRS}$ ) en las regiones específicas como núcleo caudado, putamen y amígdala unilateral y se compararon entre los grupos para determinar diferencias.

## **2. Antecedentes**

### **2.1 Introducción**

La Enfermedad de Parkinson (EP) es una de las enfermedades neurodegenerativas de inicio en el adulto más comunes; actualmente se considera como la segunda causa más frecuente de enfermedad degenerativa solo después de la demencia de Alzheimer. Se ha estimado que la incidencia de esta enfermedad en mayores de 60 años es de 13.4 por 100000 habitantes /año en Estados Unidos (1). En México no se tienen estudios epidemiológicos para prevalencia e incidencia de la enfermedad. Se ha calculado que a nivel mundial y debido al aumento de la tasa de sobrevivencia la EP afecta actualmente a 4.1 a 4.6 millones de personas mayores de 50 años. Se estima que para el año 2030 esta cifra será duplicada por lo que conlleva a un problema de salud pública (2). La EP es progresiva con una edad media de inicio de 55 años, y se ha calculado una duración media de la enfermedad de 10 a 13 años.

### **2.2 Etiología**

La etiología de la EP aún no ha sido dilucidada. En términos generales se considera que más del 90% de los casos son esporádicos; el restante es de tipo familiar existiendo tanto formas recesivas como dominantes. En la Tabla 1 se muestran algunos de los genes identificados incluyendo su tipo de herencia y diferencias fenotípicas (3).

**Tabla 1 Parkinson Familiar.**

Locus	Gen/Proteína	Herencia	Hallazgos atípicos EP	Cuerpos Lewy
PARK 1	$\alpha$ -sinucleína	AD	Inicio temprano Menos tremorígeno	Si
PARK 2	Parkin	AR	Inicio juvenil Progresión lenta Mas distonía inducida por levodopa	Generalmente Neg
PARK 3	No conocido	AD	Demencia Progresión rápida	Si
PARK 4	$\alpha$ -sinucleína	AD	Inicio temprano Progresión rápida Demencia Disfunción autonómica Temblor postural	Si
PARK 5	UCH-L1	AD	Ninguno	No conocido
PARK 6	PINK-1	AR	Inicio temprano Progresión lenta	No conocido
PARK 7	DJ-1	AR	Inicio temprano Síntomas psiquiátricos Progresión lenta	No conocido
PARK 8	LRRK-2/dardarin	AD	Ninguno	Algunos
PARK 9	No conocido	AR	Inicio juvenil Espasticidad Parálisis supranuclear Demencia	No conocido

### 2.3 Patología y Manifestaciones clínicas

Los principales hallazgos histopatológicos de la enfermedad son la pérdida de neuronas dopaminérgicas en la vía nigroestriatal, las cuales al depletarse la dopamina permiten una serie de anormalidades motoras como el temblor en reposo, rigidez, bradicinesia e inestabilidad postural. Para el inicio de los síntomas motores se han perdido alrededor del 60% de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia nigra y el contenido estriatal de dopamina ha sido reducido en un 80%. Se debe mencionar que no solo la vía nigroestriatal se encuentra afectada en estos pacientes sino que se han encontrado otras alteraciones en grupos celulares dopaminérgicos y no dopaminérgicos como el locus ceruleus, núcleo del rafe, núcleo basal de Meynert e incluyendo corteza. En base a estas observaciones se ha establecido un sistema de clasificación en seis estadios:

- **Estadio 1:** Los signos tempranos de inmuno-reactividad de inclusiones de  $\alpha$ -sinucleína (Lewy neurites, LN) son vistos de forma simultánea en el núcleo dorsal motor del nervio vago y en las estructuras olfatorias anteriores
- **Estadio 2:** Las lesiones en el núcleo dorsal del vago son más severas que en el estadio anterior y los cuerpos de inclusión pueden presentarse en los núcleos del tallo cerebral incluyendo porciones del núcleo del rafe y la porción magno celular de la formación reticular. También se observan LN en el locus ceruleus. Durante estos dos estadios la patología permanece confinada a la médula oblonga y al tegmento pontino, con lo que se debate el inicio de la EP en la sustancia nigra. (Estadios pre sintomáticos)
- **Estadio 3:** Se cruza el tegmento pontino y se observa patología en el prosencéfalo y mesencéfalo, en este punto la corteza no está involucrada. Se observa daño en subnúcleos de la amígdala e incluye el núcleo basal de Meynert. En este estadio aparecen LN en la pars compacta de la sustancia nigra.
- **Estadio 4:** Aparecen LN y cuerpos de Lewy en la amígdala, alo corteza y neocorteza del temporal (mesocorteza anteromedial del temporal). En los estadios 3 y 4 ya se dan los signos clínicos de la EP.
- **Estadio 5:** Se presentan alteraciones en la ínsula y el cíngulo.



- **Estadio 6:** Hay mayor severidad de acúmulos de cuerpos de inclusión en la ínsula, cíngulo, mesocorteza del temporal y la sustancia nigra aparece prácticamente sin melanoneuronas. Al final de estos estadios hay daño severo a los sistemas autonómicos, límbicos y somato motores lo que conlleva a las características clínicas asociadas a la EP (4,5).

La Enfermedad de Parkinson se manifiesta clínicamente por síntomas motores como lo son la bradicinesia, el temblor, rigidez e inestabilidad postural, sin embargo se han descrito síntomas no motores como los trastornos neuropsiquiátricos, del sueño, síntomas autonómicos, síntomas gastrointestinales, síntomas sensitivos y otros síntomas como fatiga, seborrea y pérdida de peso. En la tabla 2 se resumen estas manifestaciones.

**Tabla 2 Síntomas no motores EP**

<b>Neuropsiquiátricos</b>	Depresión, Ansiedad, apatía alucinaciones, ilusiones Demencia Comportamiento obsesivo Delirium	<b>Autonómicos</b>	Nicturia, Urgencia Hipotensión Ortostática Diaforesis Disfunción sexual
<b>Trastornos del sueño</b>	Piernas inquietas Trastorno del sueño REM Somnolencia excesiva diurna Insomnio	<b>Gastrointestinal</b>	Disfagia Constipación Náusea y vómito Incontinencia fecal
<b>Sensitivos</b>	Dolor Parestesias Alt Olfato	<b>Otras</b>	Fatiga Visión borrosa Seborrea Pérdida de peso

Para el presente estudio es de nuestro interés los síntomas neuropsiquiátricos de la Enfermedad de Parkinson, específicamente la psicosis relacionada con la enfermedad.

## **2.4 Hallazgos de imagen por resonancia magnética en EP**

La imagen por resonancia magnética (IRM) utiliza información de la densidad de protones y la relajación de estos para construir una imagen estructural del cerebro de alta resolución. Se puede utilizar la espectroscopía para la medición de algunos componentes químicos. La espectroscopía de resonancia magnética nuclear de protón ( $^1\text{H}$ -MRS) puede medir cambios en el NAA (N-acetil aspartato) que es un marcador de integridad neuronal, Cho (colina) que se afecta con cambios en la síntesis y degradación de la membrana neuronal, mI (mioinositol) como marcador glial y Cr (creatina) como metabolito energético y como posible indicador de defectos en el metabolismo energético. La resonancia magnética funcional (RMf) mide cambios en la sangre en respuesta a la demanda consecuente de la activación neuronal por uso del nivel dependiente de oxígeno en sangre (BOLD).

Se han realizado estudios de IRM en pacientes con la EP encontrando inicialmente alteraciones de la señal en la sustancia nigra (8). Cruz en 1997 realizó espectroscopia ( $^1\text{H}$ -MRS) en el estriado en pacientes con EP y evaluaron la densidad neuronal del estriado, en 10 pacientes con EP, 1 paciente con parkinsonismo y 13 sujetos control. No se observaron diferencias significativas entre los pacientes y controles (9). Ellis y cols. realizaron estudios de espectroscopia del putamen de forma bilateral en 9 pacientes con EP no tratada, 7 pacientes con EP con discinesias y tratados de forma crónica con levodopa y 11 sujetos control pareados por edad. Se midieron NAA/ Cho, NAA/Cr y Fosfocreatina y Cho. Se encontraron diferencias significativas en la proporción de NAA/Cho del putamen contralateral al lado más afectado en el grupo sin tratamiento pero no en el grupo crónicamente tratado. Esta pérdida puede reflejar pérdida de las terminales de dopamina o una anomalía funcional en las neuronas estriado putaminales como una disfunción de la membrana dada por la desaferentación estriatal. Lo que se sugiere en este estudio que la proporción de NAA/Cho puede ser afectada por el tratamiento con levodopa y este puede ser un marcador de disfunción neuronal en el estriado (10).

Summerfiled y cols. compararon 14 pacientes con EP y demencia, 12 pacientes con EP sin demencia y 13 sujetos control; se observó en los pacientes con EP y demencia una reducción en las concentraciones de NAA en la región occipital en comparación con los pacientes con EP sin demencia (11).

Neill y cols. realizaron estudio de espectroscopía en 10 pacientes con EP y 14 controles pareados por edad; este estudio reportó una reducción significativa de la Cr en la sustancia nigra sin embargo NAA, Cho y mI no difirieron entre los sujetos con EP y los controles. La pérdida de Cr en la sustancia nigra en los enfermos con EP puede considerarse como un signo de los cambios en el metabolismo energético en esta área en respuesta a la patología o al tratamiento farmacológico o ambos. Otro hallazgo fue que NAA, Cr y Cho no difieren en otras estructuras como ganglios basales, corteza motora, corteza prefrontal, corteza posterior, sustancia blanca frontal y posterior. Los volúmenes del putamen, globo pálido y sustancia gris prefrontal fueron menores en la EP que en controles (12).

Zheng investigó los cambios en la espectroscopia del núcleo lentiforme durante estadios iniciales de la EP en 25 pacientes con síntomas unilaterales y 25 controles observando que la proporción de NAA/Cho+Cr fue significativamente menor en el lado contralateral a los síntomas (13).

Camicioli en 2007 realizó estudios de espectroscopía en 42 pacientes con EP y 38 sujetos control con localización en el cíngulo anterior y en el área motora pre suplementaria. El estudio solo reportó disminución de la proporción de NAA/Cr (consistente con disfunción neuronal) en esta última área (14).

Lucetti realizó estudios de espectroscopía para investigar los cambios neuroquímicos y metabólicos en la corteza motora en un grupo de EP de novo (12 pacientes) y después de 6 meses de tratamiento con pergolide, comparado con 11 sujetos control. Observó valores disminuidos de Cho/Cr y NAA/Cr en la corteza motora de los pacientes con EP y posterior a los 6 meses de terapia farmacológica se incrementaron estas proporciones; los autores concluyen que el tratamiento farmacológico pudiera restaurar estas alteraciones (15).

Griffith estudió el papel del Glutamato (Glu) en la EP mediante un estudio con espectroscopía en 12 pacientes con EP y 12 sujetos control; el estudio reportó una reducción en la proporción de Glu/Cr en el cíngulo posterior (16).

Adicionalmente a los estudios con espectroscopia se han realizado estudios de resonancia magnética con volumetría. Camicioli en el 2003 realizó estudios de IRM en 10 pacientes con EP, 10 con EP y demencia, 11 con Demencia de Alzheimer y 12 sujetos control

reportando un deterioro progresivo del hipocampo en los pacientes con demencia en comparación con los sujetos controles (17). Junqué reportó una mayor atrofia de la amígdala e hipocampo en pacientes con demencia en comparación con pacientes con EP sin demencia; cabe mencionar que en los pacientes con EP si existió atrofia aunque no fue significativa (18).

Janzen y cols. (2011) estudiaron el sistema colinérgico, incluyendo el núcleo pedunculopontino y sus proyecciones talámicas mediante imágenes isotrópicas en 3-D (3 teslas) mediante análisis de morfometría basada en voxels. Su estudio incluyó 13 pacientes con EP sin demencia y con alucinaciones visuales, 16 pacientes con EP sin demencia y sin alucinaciones visuales, 13 pacientes con EP, demencia y alucinaciones visuales, y 11 pacientes con demencia por cuerpos de Lewy. Los pacientes con EP con y sin demencia pero con alucinaciones visuales mostraron una reducción en el volumen de ambas zonas con respecto a los sujetos con EP sin alucinaciones visuales (19).

Los estudios previos de neuroimagen funcional (RMf) realizados en pacientes con EP han mostrado hiperactivación en el cerebelo y la corteza motora; así como una hipoactivación en los ganglios basales. En base a lo anterior se han descrito tres hallazgos principales en los estudios de neuroimagen de estos pacientes:

1. El putamen y el área motora suplementaria son hipoactivas. El cerebelo de la corteza motora contralateral se encuentra hiperactivo.
2. Presentan una correlación negativa entre la señal BOLD del cerebelo ipsilateral y el putamen contralateral
3. La señal BOLD en la corteza motora está relacionada de forma positiva con la severidad de la rigidez y no se relaciona con la bradicinesia.

## **2.5 Psicosis en enfermedad de Parkinson**

### **Prevalencia de psicosis en EP**

Los síntomas psicóticos son frecuentes en la EP tanto en pacientes con demencia como sin ella; así mismo se ha relacionado la aparición de psicosis con el tratamiento de la enfermedad (20-23). Los síntomas psicóticos tienen un alto impacto en la historia natural de la enfermedad. Su prevalencia se ha estimado en un 30% aunque existen pocos reportes.

Fénelon (2000) estudió a 216 pacientes con EP dividiéndolos en pacientes con alucinaciones o sin ellas. El 39.8% de los pacientes presentaban alucinaciones menores que consistían en la sensación de una presencia (persona o animales); 22.5% presentaba ilusiones y 22.2% alucinaciones visuales bien formadas. Los pacientes con alucinaciones presentaban un mayor puntaje en las escalas de depresión (24).

La sensación de presencia, es decir la sensación de que alguien distinto a uno mismo está presente, es comúnmente reportada por los pacientes con EP. Fenelón y cols. han reportado una frecuencia de hasta el 75%. Esta sensación de presencia generalmente es corta, no genera angustia, es referida a un lado o detrás del paciente y ocurre en interiores. El “insight” esta preservado aunque en la mayor parte de las ocasiones el paciente confirma la no existencia de alguien. En el 31% de los casos se acompaña de alucinaciones visuales (25).

Mack y cols. (2011) aplicaron los criterios de psicosis en EP a 250 pacientes con EP y un MMSE mayor de 23; reportan una prevalencia del 25% de síntomas psicóticos, con un 47.7% presentando solo síntomas menores aislados y el resto refiriendo alucinaciones y/o ilusiones (26).

Goetz y cols. (2011), tras 10 años de seguimiento de una cohorte de 60 pacientes sin historia de alucinaciones al momento del reclutamiento, reportó una prevalencia de alucinaciones visuales de 0% a los 6 meses, 26% a los 4 años, 47% a los 6 años y de 60% a los 10 años de seguimiento (27).

Goetz (2006) reporto que no solo se pueden presentar alucinaciones visuales sino también que conforme aumenta la edad pueden desarrollarse otros tipos de

alucinaciones: esto pudiera ser secundario a la desinhibición cortical y señalización aberrante (28).

Las alucinaciones musicales solo han sido reportadas en 7 pacientes hasta la fecha (29,30); de igual manera el síndrome de delirio aislado se ha reportado en pocos casos (31). El síndrome de Ekbom o delirio de infestación ha sido reportado ocasionalmente principalmente en asociación con el uso de agonistas dopaminérgicos (32).

### **Etiología y fisiopatología para psicosis en EP**

Holroyd (2001) describió el papel del sistema visual en la etiología de las alucinaciones en la EP. Incluyó un total de 102 pacientes; el 29.4% presentaba alucinaciones e ilusiones las cuales se relacionaban con una mayor alteración en la agudeza visual (33). El principal mecanismo relacionado con la psicosis en la EP es la hipersensibilidad de los receptores dopaminérgicos en la corteza límbica. Algunos modelos han sugerido que la privación de las vías aferentes dopaminérgicas reduce la retroalimentación positiva e incrementa la retroalimentación negativa en la vía indirecta, las consecuencias son una sobre actividad de las eferencias de los núcleos de la base con la resultante inhibición de la función tálamo cortical, un mecanismo anteriormente relacionado con la hiperactividad del sistema inhibitorio de la transmisión dopaminérgica en la esquizofrenia (D2). A través de esta inhibición el tálamo exhibe hiperactividad que resulta en sobre estimulación de la corteza resultando en disfunciones de la percepción, atención, distinción de estímulos, procesamiento de la información y regulación afectiva (induciendo alucinaciones y delirios) así como alteraciones motoras semejantes a la EP (34).

Basándose en los estadios de Braak se han estudiado regiones anatómicas que pudieran estar involucradas en la etiopatogenia de la psicosis en EP. Harding (2002) reporto cambios significativos en la amígdala de autopsias de pacientes con EP sin demencia incluyendo atrofia y formación de cuerpos de Lewy. Adicionalmente se describió una reducción en la densidad neuronal en el núcleo basolateral de la amígdala así como un incremento en la proporción de neuronas con cuerpos de Lewy en casos con alucinaciones visuales bien formadas. Lo anterior tiene relevancia ya que la amígdala es el centro de procesamiento final del sistema cortical visual y del sistema visual extra

geniculoestriado donde se identifica y discrimina de forma consciente los estímulos visuales y en el proceso emocional no consciente (35,36). Diedrich (2005) sugiere que las alucinaciones visuales deben ser consideradas como una desregulación en la filtración de la percepción externa y la producción de la imagen interna, los elementos que contribuyen a este modelo incluyen una visión primaria pobre, reducción de la activación de la corteza visual primaria, una activación aberrante de las cortezas asociativas visual y frontal, pérdida de la supresión de la imagen en el sistema pontogéniculo-occipital, cambios erráticos en el filtro del tallo cerebral y sobre activación de los sistemas mesolímbicos. En base a lo anterior propone enfocarse en diez regiones anatómicas para el estudio de la alucinaciones: núcleo pedúnculo-pontino, locus ceruleus, núcleo del rafe, área tegmental del mesencéfalo, amígdala, lóbulo temporal, fibras dopaminérgicas retinianas, corteza visual primaria, corteza visual asociativa y los tractos del sistema visual (37).

Llebaria y cols. (2010) compararon el perfil neuropsicológico de pacientes con EP y alucinaciones visuales dividiéndolos en aquellos con insight preservado y otros con pérdida del mismo. La presencia de alucinaciones visuales con preservación de insight se relaciono con alteraciones fronto-estriatales; mientras que en el caso de la pérdida de insight las alteraciones se presentaban en áreas corticales posteriores (38).

## **Factores de riesgo y correlaciones clínicas de la psicosis en EP**

### ***Cognición y trastornos del sueño.***

Barnes (2001) realizó una revisión sistemática estableciendo que los principales factores de riesgo identificados para la presencia de alucinaciones en EP son trastornos cognitivos, somnolencia diurna y un mayor tiempo de evolución de la EP (39).

Rodríguez-Violante y cols (2011) reportaron una mayor frecuencia de alucinaciones y trastorno conductual del sueño MOR en los pacientes con EP e inicio motor en el hemicuerpo derecho (40). Existe información suficiente para sugerir que las alucinaciones visuales en la EP pudieran ser el resultado de intrusiones de imágenes del sueño MOR durante la vigilia (41). Barnes y cols. (2010) demostraron que los pacientes con EP y alucinaciones visuales presentan un menor tiempo de sueño total, tienen

mayores micro despertares, eficiencia del sueño reducida y mayor somnolencia diurna (42).

En contraparte, Goetz y cols. (2010) reportaron que los patrones de alteraciones en el sueño y alucinaciones son distintas durante la progresión de la EP tras un seguimiento de 10 años (43).

Ramírez Ruíz (2006) examinó los aspectos neuropsicológicos de pacientes con EP y alucinaciones enfocándose en la región temporal encontrando alteración en el lenguaje, en el aprendizaje verbal, fluencia semántica y en las funciones visuoperceptivas independientes del estado cognitivo lo que sugiere una disfunción cerebral más allá de los circuitos frontales subcorticales típicamente descritos en la literatura (44).

Santangelo (2007) realizó un estudio de seguimiento neuropsicológico a 2 años en pacientes con EP con y sin alucinaciones. Se llevó a cabo una exploración neuropsicológica enfocada hacia la disfunción frontal concluyéndose que los pacientes con alucinaciones presentaban una reducción en la fluencia verbal (factor predictor), mayor apatía y mayor riesgo de deterioro cognitivo (45).

Bronnick y cols. (2011) estudiaron a 86 pacientes con EP y demencia y 86 pacientes con EP sin demencia. Se aplicaron diversas baterías neuropsicológicas para determinar los componentes cognitivos relacionados con la presencia de alucinaciones. Tras el análisis de regresión solo el tiempo de reacción se encontró como predictor independiente indicando el involucro de procesos de atención en los pacientes con EP, demencia y alucinaciones (46).

Finalmente, Katzen (2010) comparo a pacientes con EP y alucinaciones visuales con otro grupo caracterizado por alucinaciones multimodales. No se encontró diferencia en el riesgo de alteraciones neuropsicológicas entre los grupos (47).

### ***Alteraciones visuales***

Archibald (2011) estudio los síntomas visuales (dificultad para leer, visión doble, ilusiones, sensaciones de presencia y alucinaciones visuales complejas) en pacientes con EP con y sin demencia. Incluyo un total de 64 pacientes con EP, de los cuales el 17% presentó alucinaciones visuales. En contraparte, en el grupo de EP con demencia la frecuencia fue de 89%. Además de la demencia, otros factores de riesgo identificados



mediante análisis de regresión incluyeron a la depresión y agudeza visual. Quizá el hallazgo más relevante de este estudio es el hecho que otros fenómenos visuales como las ilusiones y sensación de presencia no compartieron los mismos factores de riesgo. (48). Por lo anterior se debe tener en consideración las alteraciones visuales presentes en los pacientes con EP dentro de las cuales se incluyen alteraciones en la agudeza visual, sensibilidad al contraste, reactividad pupilar, movimientos oculares, percepción del movimiento, sensibilidad del campo visual y velocidad de procesamiento visual (49). Más aún, se ha demostrado una mayor frecuencia de errores en memoria visual en los pacientes con EP y alucinaciones visuales en comparación con controles sanos (50). Por otra parte, Cardoso y cols. (2010) demostraron mediante el uso de RMf la presencia de cambios significativos en la corteza visual aún antes de que clínicamente se presenten síntomas visuales (51). Ibarretxe-Bilbao y cols. (2010) reportaron una mayor atrofia límbica, paralímbica y neocortical en pacientes con EP y alucinaciones visuales en relación a pacientes sin las alucinaciones (52).

### ***Alteraciones en la atención***

Shine (2011) adicionalmente ha propuesto que la disrupción de las vías cortico-subcorticales que intervienen en las redes de atención ocasionado por la presencia de cuerpos de Lewy (53).

Los estudios de IRM funcional han revelado alteraciones en la activación de áreas occipito-temporales y de áreas frontales en respuesta a estímulos visuales tanto simples como complejos en sujetos con EP y alucinaciones visuales; lo anterior sugiere una disfunción marcada en el procesamiento visual, pero también un déficit de atención (54).

### **Estudios longitudinales y cohortes**

Factor (2003) realizó un estudio para evaluar el desenlace a largo plazo (26 meses) de los pacientes con psicosis con EP tomando como variables de desenlace a la mortalidad, demencia y psicosis persistente. Se reportó la persistencia de la psicosis en un 69% de los pacientes, el 25% falleció y se diagnosticó demencia en el 69%. Se concluyó que los

pacientes con psicosis presentan mayor riesgo de demencia y una menor mortalidad en comparación con los pacientes con tratamiento antipsicótico (55).

De Maindreville (2005) llevó a cabo un estudio acerca de la prevalencia de alucinaciones durante un periodo de seguimiento de 1 año. La prevalencia reportada fue de un 41% y se observaron tres factores de riesgo para su desarrollo: alteraciones oculares, alteraciones del sueño y pobre función motora (56).

Morgante y cols. (2011) utilizaron la cohorte PRIAMO para seguir durante 2 años a un total de 495 pacientes en estadio tempranos ( $HY < 2$ ). La prevalencia inicial de psicosis fue del 3%; al año de 5.2% y a los 24 meses de 7.7%. Los principales factores de riesgo identificados fueron una mayor duración de la enfermedad (tiempo de evolución) y uso inicial de un agonista dopaminérgico al momento del reclutamiento. Así mismo al igual que en otros estudios se encontró una mayor prevalencia de alteraciones cognitivas y depresión en los pacientes que presentaron psicosis (57).

Koerts y cols. (2010) demostraron la presencia de alteraciones en la percepción de espacio y de objetos, posiblemente en asociación con una disminución en el mantenimiento de la atención visual en 14 pacientes con EP y alucinaciones (58).

### ***Modelo multifactorial***

Gallagher (2011) estudio a 94 pacientes mediante una evaluación motora y otra evaluación no motora. Dentro de esta última se incluyeron alteraciones del sueño, del ánimo, autonómicas así como cognitivas (frontal y visuoperceptiva). Adicionalmente se tuvieron dos subgrupos, uno que contaba con una evaluación oftalmológica completa y otros con estudio de autopsia e histopatología de cinco regiones corticales y de ganglios basales. Tras el análisis de regresión logística se obtuvo el modelo hipotético de alteración en el procesamiento visual, desregulación del ciclo vigilia/sueño (somnolencia diurna excesiva y trastorno conductual del sueño MOR), disfunción a nivel del tallo y alteraciones cognitivas frontales; todos ellos parecen contribuir de forma independiente en la patogénesis de las alucinaciones visuales en la enfermedad de Parkinson (59).

## **Genética y riesgo de psicosis en EP**

En los estudios referidos previamente se propone que no solo la terapia farmacológica es la responsable de las alucinaciones y/o psicosis. Debido a lo anterior se han buscado asociaciones con polimorfismos específicos. Goetz (2001) no encontró asociación entre la presencia de alucinaciones y polimorfismos de APOE4 ni con receptores dopaminérgicos (60). Sin embargo Feldman (2006) reportó que el alelo APOE4 es un factor de riesgo significativo para la aparición temprana de psicosis (61). Goldman (2004) analizó el gen de colecistoquinina en pacientes con y sin psicosis sin encontrar asociación (62). Tomiyama (2006) estudia las mutaciones del LRRK2 en el exón 41 en pacientes con EP de distintos países encontrando asociación con alucinaciones severas, demencia moderada y depresión en estadios tempranos de la enfermedad (63).

Gracias al involucro del sistema dopaminérgico en la patogénesis de la psicosis existe evidencia que indica la existencia de múltiples sustratos químicos en la psicosis de la EP. En la EP hay una pérdida excesiva de neuronas serotoninérgicas del rafe; se ha implicado a la disfunción serotoninérgica en pacientes con depresión, esquizofrenia y psicosis. Kiferle (2007) investigó la asociación de la región polimórfica ligada al gen transportador de serotonina (5-HTTLPR) y el polimorfismo T102C del receptor 5-HT2A en un grupo de pacientes con EP no encontrando diferencias en la distribución alélica ni en la frecuencia genotípica entre pacientes y controles. Así mismo no hubo diferencias entre los subgrupos de pacientes con y sin psicosis (64).

### **Crterios diagnósticos**

Históricamente el término de psicosis ha tenido numerosas definiciones. De acuerdo al DSMIV-TR el diagnóstico de psicosis requiere de alucinaciones y delirios con pérdida de la introspección (insight). Las alucinaciones visuales se presentan en más del 90% de los pacientes psicóticos, generalmente se describen como bien estructuradas, consistiendo en personas o animales y menos frecuente objetos inanimados. También se han descrito alucinaciones auditivas (8 al 13%) junto con las alucinaciones visuales. Estas alucinaciones están presente de manera intermitente con duración de segundos a minutos y generalmente se presentan por la tarde o noche (en ambientes con baja estimulación).

La presencia de ilusiones o alucinaciones menores (imágenes vagas en la visión periférica) se han descrito en aproximadamente 40% de los pacientes (65). Se han descrito alucinaciones sin introspección denominadas alucinaciones malignas las cuales son precedidas de alucinaciones menores o benignas (66,67). Los delirios son frecuentemente paranoides principalmente celotípicos, en ocasiones denominado síndrome de Otelo (68).

Debido a que no se contaban criterios diagnósticos específicos para la psicosis en la EP, en el 2006 un grupo de trabajo de los Institutos Nacionales de Enfermedades Neurológicas y de Salud Mental (NINDS, NIMH) propuso en base a una revisión de la literatura los siguientes criterios diagnósticos para la psicosis (69). En la Tabla 3 se muestran los criterios diagnósticos para psicosis asociada a EP.

Fénelon y cols. (2010) llevaron a cabo un estudio para comparar la prevalencia de psicosis en EP utilizando la definición habitual (alucinaciones e ilusiones) y los criterios del NINDS-NIMH. La prevalencia fue de 43% con la definición habitual incrementándose hasta un 60% con los nuevos criterios (70).

**Tabla 3 Criterios diagnósticos para psicosis asociada a EP**

---

**Síntomas Característicos.**

Presencia de por lo menos uno de los siguientes síntomas (especificar cuál de los síntomas llena el criterio):

- *Ilusiones*
- Sensación falsa de presencia
- Alucinaciones
- Delirios

---

**Diagnostico Primario**

- Criterios para enfermedad de Parkinson del Banco de Cerebros del Reino Unido.

---

**Cronología del inicio de los síntomas de psicosis**

- Los síntomas del criterio A ocurren después del inicio de la EP

---

**Duración**

- El (los) síntomas del criterio A son recurrentes o continuos por un mes

---

**Exclusión de otras causas**

Los síntomas del criterio A no son mejor explicados por cualquier otra causa de Parkinsonismo como:

Demencia por Cuerpos de Lewy. Desórdenes psiquiátricos como esquizofrenia, trastorno esquizo afectivo, trastorno delirante primario, trastornos del estado de ánimo con síntomas psicóticos o una condición médica general incluyendo el delirium.

---

**Alteraciones asociadas: (especificar si está asociada)**

- Con/sin introspección
- Con/sin demencia
- Con/sin tratamiento para EP (especificar medicamentos, cirugía, otros).

---

En pacientes con EP y psicosis no se han realizado hasta el momento estudios de IRM con espectroscopia, solo se ha documentado por medio de PET hipoperfusión en la vía visual y en la corteza prefrontal (71-73).

### **3. Pregunta de investigación**

¿Existen diferencias neuroquímicas entre pacientes con Enfermedad de Parkinson, con y sin Psicosis, medidas por medio de espectroscopía de resonancia magnética nuclear de protón (<sup>1</sup>H-MRS)?

### **4. Hipótesis**

#### **4.3 Hipótesis de trabajo**

Se propone que existen diferencias neuroquímicas entre pacientes con enfermedad de Parkinson, con y sin Psicosis, medidas en el núcleo caudado, putamen y amígdala extendida por medio de espectroscopía de resonancia magnética nuclear de protón (<sup>1</sup>H-MRS).

#### **4.4 Hipótesis estadística**

Hipótesis nula: Las razones o radios de NAA/Cr o Glu/Cr no serán diferentes en núcleo caudado, putamen y amígdala extendida en pacientes con EP y psicosis comparados con EP sin psicosis y sujetos normales.

Hipótesis alterna: Las proporciones NAA/Cr o Glu/Cr se encontrarán disminuidos en núcleo caudado, putamen y amígdala extendida en pacientes con EP y psicosis comparados con EP sin psicosis y sujetos normales.

### **5. Objetivos**

#### **7.11 Objetivo primario**

- Determinar si existen diferencias en las proporciones NAA/Cr y Glu/Cr en núcleo caudado, putamen y amígdala extendida en pacientes con EP y psicosis en comparación con EP sin psicosis.

#### **7.12 Objetivos secundarios**

- Determinar la prevalencia de psicosis en los pacientes con enfermedad de Parkinson atendidos en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

- Determinar las características clínicas y fenotipo motor de los pacientes con EP con y sin psicosis; incluyendo Hoehn y Yahr, UPDRS y evaluación neuropsicológica.
- Determinar las características clínicas de las alucinaciones en pacientes con EP atendidos en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.
- Analizar factores genéticos relacionados con la Enfermedad de Parkinson y Psicosis.

## **6. Justificación**

Al ser la EP una de las enfermedades neurodegenerativas más frecuentes y cuyas alteraciones neuropsiquiátricas, como la psicosis, impactan notoriamente la calidad de vida además de ser la principal causa de internamiento en asilos; por lo anterior debe considerarse un problema de salud pública.

Se ha estimado que el costo anual en los Estados Unidos alcanza los 24,041 dólares, siendo los costos indirectos los de mayor impacto

Aún no se ha dilucidado en su totalidad la etiopatogenia de la psicosis en la enfermedad de Parkinson; sin embargo los estudios más recientes sugieren que esta puede existir independientemente del tratamiento de reemplazo dopaminérgico.

A nuestro conocimiento este es el primer estudio de psicosis en pacientes con EP mediante el uso de espectroscopia.

Siendo el NAA un marcador de integridad neuronal, así como un reflejo de la función mitocondrial, la existencia de diferencia significativa entre los pacientes con EP y psicosis con aquellos sin psicosis podría tener implicaciones diagnósticas posiblemente pronósticas.

Así mismo permitirá generar nuevas líneas de estudio acerca de fisiopatogenia que a su vez conduzcan a una optimización del tratamiento; finalmente pudiera determinar de forma anatómica si existe una relación entre la psicosis en EP mas allá del tratamiento antiparkinsonico.

## **7. Metodología**

### **7.1 Diseño**

Estudio transversal de casos y controles. La selección de la muestra se llevó a cabo con los pacientes con Enfermedad de Parkinson idiopática que acudieron a la consulta externa de Movimientos Anormales del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

### **7.2 Población y tamaño de muestra**

No existe a este momento información publicada de estudios de las mismas características al que se planteó, considerándose este un estudio piloto. Se calculó el tamaño de la muestra de acuerdo a estudios realizados previamente en pacientes con EP que utilizaran espectroscopia.

Población blanco: Pacientes de cualquier género y edad diagnóstico de enfermedad de Parkinson con psicosis en cualquier estadio de Hoehn-Yahr.

Población elegible: Pacientes de cualquier género y edad diagnóstico de enfermedad de Parkinson con psicosis en cualquier estadio de Hoehn-Yahr que acudan al servicio de consulta externa del Instituto de Neurología y Neurocirugía.

Población estudiada: Pacientes de cualquier género y edad diagnóstico de enfermedad de Parkinson con psicosis en cualquier estadio de Hoehn-Yahr que acudan al servicio de consulta externa del Instituto de Neurología y Neurocirugía y que cumplan con los criterios de inclusión.

A cada sujeto de estudio se le asignaran de forma pareada a género, edad, estadio Hoehn y Yahr y dosis diaria de equivalentes de levodopa un control con EP pero sin psicosis.

Tamaño de la muestra: Se calculó el tamaño de muestra para diferencia de medias entre grupos independientes con una sola cola considerando un nivel  $\alpha$  de 0.05 y un poder estadístico ( $\beta$ ) de 0.80 y un tamaño de efecto anticipado de 0.8 resultando en 21 sujetos por grupo. Al tratarse de un estudio transversal no se consideraron en el cálculo pérdidas en el seguimiento.



## **7.3 Criterios de selección**

### **7.3.1 Criterios de inclusión grupo sin psicosis**

- Pacientes con diagnóstico clínico de Enfermedad de Parkinson por los Criterios Diagnósticos del Banco de Cerebros de la Sociedad de la Enfermedad de Parkinson del Reino Unido (UK PDSBB).
- De cualquier género que acudan a la Consulta Externa del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.
- Con inicio de la enfermedad después de los 40 años
- Bajo tratamiento farmacológico anti-parkinsoniano.
- Consentimiento informado debidamente firmado.

### **7.3.2 Criterios de inclusión grupo con psicosis**

- Pacientes con diagnóstico clínico de Enfermedad de Parkinson por los Criterios Diagnósticos del Banco de Cerebros de la Sociedad de la Enfermedad de Parkinson del Reino Unido (UK PDSBB) (74).
- De cualquier género que acudan a la Consulta Externa del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.
- Con inicio de la enfermedad después de los 40 años
- Diagnóstico de psicosis mediante criterios de NINDS.
- Bajo tratamiento farmacológico anti-parkinsoniano.
- Consentimiento informado debidamente firmado.

### **7.3.3 Criterios de exclusión**

- Pacientes con contraindicación para realización de estudio de resonancia magnética de 3.0 teslas (que porten objetos metálicos en la cabeza como clipajes, placas, tornillos, y otros objetos metálicos en ojos o encéfalo, pacientes con marcapaso o electrodos cardiacos).
- Pacientes con cualquier otro diagnóstico psiquiátrico por criterios del DSM IV (excluyendo depresión)..
- Pacientes que se encuentren utilizando sustancias estimulantes

- Mujeres embarazadas o con riesgo de embarazarse.
- Pacientes con tratamiento antipsicótico.

#### **7.3.4 Criterios de eliminación**

- Imposibilidad para realización de estudios de resonancia.
- Retiro de consentimiento informado.

#### **7.4 Método**

Se reclutaron a pacientes que acudieron a la consulta externa de movimientos anormales del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía que cumplieran con los criterios de inclusión. Se aplicó un instrumento de tamizaje de síntomas no motores (NMSQuest) y en caso de responder positivamente a los ítems de alucinaciones o ilusiones se les invitó a participar en el estudio y se dio lectura y firmar del consentimiento informado tras la resolución de dudas. Se recabo la firma del paciente, dos testigos y el médico entrevistador.

Los pacientes incluidos incluyeron tanto de primera vez como subsecuentes. Se registraron en una hoja de captura las siguientes variables demográficas: Número de expediente, nombre (el cual se registrará como acrónimo), género, lateralidad, fecha de nacimiento, edad en años cumplidos, lateralidad, antecedentes familiares de Parkinson, antecedentes familiares de demencias y trastornos psiquiátricos. En cuanto a la enfermedad de Parkinson se registrará tiempo de diagnóstico, hemicuerpo de inicio de la sintomatología motora, tratamiento antiparkinsoniano actual. De acuerdo a la disponibilidad de tiempo tanto del paciente como del neurólogo entrevistador se citará a la brevedad posible en el Laboratorio Clínico de Enfermedades Neurodegenerativas del Instituto para realizar la aplicación de instrumentos clinimétricos.

#### **Aplicación de instrumentos clinimétricos.**

Los registros se realizaron en papel en formas específicas para luego ser capturadas en una base de datos electrónica (SPSS).

Se realizaron pruebas estandarizadas de función motora ya validadas en español y en México.

- **Estadios de Hoehn y Yahr (75):** El estadiaje será efectuado por un neurólogo especializado en movimientos anormales o en su defecto por un neurólogo certificado por el Consejo Mexicano de Neurología. El estadio se determina de acuerdo a las características de los síntomas, extensión de la afección y discapacidad física ocasionada. 0 - No hay signos de enfermedad. 1.0 - Enfermedad exclusivamente unilateral. 1.5 - Afectación unilateral y axial. 2.0 - Afectación bilateral sin alteración del equilibrio. 2.5 - Afectación bilateral leve con recuperación en la prueba de retropulsión (Test del empujón). 3.0 - Afectación bilateral leve a moderada; cierta inestabilidad postural, pero físicamente independiente. 4.0 - Incapacidad grave; aún capaz de caminar o de permanecer en pie sin ayuda. 5.0 - Permanece en una silla de ruedas o encamado si no tiene ayuda.

El estadio de Hoehn y Yahr será efectuado por un neurólogo especializado en movimiento anormales o en su defecto por un neurólogo certificado por el Consejo Mexicano de Neurología.

- **Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) Parte 3 (76):** El UPDRS es un sistema de clasificación para seguir el curso longitudinal de la enfermedad del Parkinson. Fue publicada por primera vez en 1987, aunque en realidad se trata de la tercera versión (UPDRS Ver. 3.0). La versión en español fue validada en 1994 (77). Consta de las siguientes secciones: 1) Estado mental, Conducta, y Humor, 2) AVD y 3) Sección Motora. Estas son evaluadas mediante una entrevista. Algunas secciones requieren múltiples grados asignados a cada extremidad. La cantidad total de puntos puede ser 199, donde 199 representa incapacidad total y 0 ninguna incapacidad.

Las principales ventajas del instrumento son que evalúa múltiples aspectos, su aplicación se puede “estandarizar” a través de videos, actualmente es el estándar de oro en investigación, es útil durante todo el espectro de la enfermedad, es sensible al cambio y correlaciona con otras escalas como Hoehn & Yahr y Schwabb-England.

Las desventajas del mismo son que contienen escalas de medición inconsistente (ordinales, dicotómicas), resulta insuficiente y deficiente para evaluar los síntomas

no motores, se considera culturalmente sesgada, existe redundancia entre las partes II y III y algunos ítems con gran variabilidad inter-observador.

El UPDRS parte motora parte motora será efectuado por un neurólogo especializado en movimiento anormales o en su defecto por un neurólogo certificado por el Consejo Mexicano de Neurología.

- **Inventario de Beck:** El Inventario de Depresión de Beck desarrollada para evaluar los síntomas correspondientes a los criterios diagnósticos de los trastornos depresivos descritos en el Manual de Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales. La prueba, que consta de 21 ítems, tiene como objetivo identificar síntomas típicos de la depresión severa o de aquella que requiere hospitalización. La aplicación lleva entre 10 y 15 minutos. El inventario de Beck se considera adecuado para fines de tamizaje de depresión en EP. El punto de corte sugerido para este fin es de 8/9; por otra parte también puede ser utilizado con fines diagnósticos (punto de corte 16/17). Este instrumento posee una confiabilidad y validez adecuadas con respecto a los criterios para depresión mayor del DSM-IV (78).
- **MMSE (mini-mental state exam):** Se trata de un instrumento desarrollado en 1975 como una prueba cuantitativa breve para evaluar alteraciones cognoscitivas en adultos. Su utilidad principal es en el tamizaje aunque también ha sido utilizado para el seguimiento de cambios cognitivos en pacientes con demencia e incluso como método para evaluar respuestas a tratamientos en este contexto (79). El MMSE examina las áreas de orientación, memoria inmediata y a corto-plazo, atención, cálculo, lenguaje y praxias. Su confiabilidad y validez de constructo se considera satisfactoria al compararse con el DSM-III-R, criterios NINCDS-ADRDA e instrumentos de actividades de la vida diaria. El análisis de la validez de criterio mostró altos niveles de sensibilidad para el deterioro cognoscitivo de leve a moderado pero bajos para el deterioro leve. El análisis de contenido muestra que es una prueba altamente verbal y que no todos los ítems poseen la misma sensatez para el deterioro cognoscitivo en particular los reactivos que evalúan el lenguaje (79). En términos generales una puntuación  $\leq 23$  se acepta como indicador de deterioro

cognoscitivo y se asocia con el diagnóstico de demencia en por lo menos el 79% de los casos; sin embargo en el caso de pacientes con diagnóstico de EP el punto de corte se ha establecido en  $\leq 26$  (81). Como ya se mencionó se ve afectada principalmente por el nivel del deterioro aumentando su sensibilidad conforme avanza el deterioro. Su especificidad se encuentra entre 80 y 100%. Las desventajas de este instrumento incluyen dificultad para identificar alteraciones cognitivas leves y para documentar cambios en casos de demencia severa. También es influido por la edad, escolaridad, aspectos culturales y socioeconómicos, no así por el género (82).

El MMSE será efectuado por un neuropsiquiatra o en su defecto por un neurólogo certificado por el Consejo Mexicano de Neurología.

La presencia de psicosis se determinará mediante el cumplimiento de los criterios de NINDS. Se realizó la escala de síntomas positivos y negativos (PANSS, Positive and negative syndrome scale) recomendada por la Sociedad de Movimientos Anormales (MDS) para determinar la presencia de psicosis y la severidad de la misma (83).

- **PANSS:** Este instrumento se utiliza para medir la severidad de los síntomas en pacientes con esquizofrenia. Fue publicada por primera vez en 1987 por Stanley Kay. Los síntomas positivos se refieren a un exceso o distorsión de las funciones normales e incluye a alucinaciones e ilusiones. Los síntomas negativos se refieren a una disminución o pérdida de las funciones normales.

El tiempo de administración del instrumento es de alrededor de 45 minutos. La puntuación para cada uno de los 30 reactivos es de 1 a 7. Existen 7 reactivos para síntomas positivos, 7 para síntomas negativos y 16 para síntomas de psicopatología general. Su principal limitación es el hecho de que fue construida específicamente para esquizofrenia. En contraparte, una de sus principales ventajas es que permite evaluar respuesta al tratamiento, adicionalmente es útil en pacientes con deterioro cognitivo ya que también incluye los reportes de familia y cuidadores. Su confiabilidad inter-evaluador se ha reportado entre 0.82 y 0.86. La consistencia

interna mediante alfa de Cronbach oscila entre 0.73 y 0.87 dependiendo de la subescala (84,85)

El PANSS será efectuado por un neuropsiquiatra con entrenamiento y experiencia en la aplicación del mismo.

Hasta la fecha no existe una escala validada para psicosis en EP. La mayor parte de las escalas de alucinaciones se desarrollaron para evaluar pacientes con esquizofrenia o demencia. El cuestionario de psicosis en Parkinson (PPQ) y la escala de psicosis en Parkinson (PPRS) se diseñaron para evaluar psicosis inducida por medicamentos. Recientemente se han publicado las propiedades clinimétricas de la escala modificada de psicosis en Parkinson (mPPRS, modified Parkinson's Psychosis Rating Scale), sin embargo los autores mencionan que aún deben mejorarse su validez de contenido y consistencia interna (86). Actualmente existe un fuerza de trabajo de la Sociedad de Movimientos Anormales enfocada en el desarrollo de una nueva escala para evaluar las alucinaciones y psicosis en la EP (87).

- **Tottori University Hallucination Rating Scale (TUHARS):** El TUHARS cuenta con cinco ítems e incluye tipo, frecuencia, severidad de las alucinaciones, carga del cuidador y estado psiquiátrico nocturno. El instrumento se aplica al paciente y al cuidador. El puntaje va de acuerdo a la severidad y se calcula como la suma total de cada pregunta (88). El tiempo de llenado del instrumento es de 5 minutos; su validez interna mediante el alfa de Cronbach es de 0.88. El puntaje total del TUHARS correlacionó con el puntaje de alucinaciones/ilusiones del PPQ ( $r=0.965$ ,  $p<0.001$ ). El puntaje del TUHARS correlaciona con la duración de la enfermedad, estadio de Hoehn y Yahr, dosis diaria de levodopa y MMSE. Sus limitaciones incluyen el carecer de estudios con muestras mayores para evaluar la confiabilidad y validez externa. Así mismo no se ha evaluado test-retest ni validez inter evaluador. El TUHARS será aplicado por un neuropsiquiatra
- **University of Miami Parkinson's Disease hallucinations questionnaire (UM-PDHQ):** El UM-PDHQ es un cuestionario de 20 ítems administrado por el médico. Los 20 ítems se derivaron de consultas con 4 especialistas en trastornos del

movimiento, 1 psiquiatra geriátrico, 3 neuropsicólogos, 1 enfermera especialista y 1 neurooftalmólogo. Los reactivos se dividen en dos grupos: Grupo cuantitativo con 6 preguntas que investigan modalidad, frecuencia, duración, “insight”, y carga emocional; y un Grupo cualitativo con 14 preguntas. El instrumento permite conocer la frecuencia de las alucinaciones, la variación diurna/nocturna y el contenido de las alucinaciones (personas, animales, objetos, no formadas) (89). Sus limitaciones incluyen el no medir la severidad y que no ha sido validada propiamente.

El UM-PDHQ será aplicado por un neuropsiquiatra

### **Cálculo de unidades de equivalencia de levodopa**

El cálculo de dosis diaria de equivalente de levodopa (LEDD) o unidades de equivalencia de levodopa (LEU) se utiliza para cuantificar los cambios en el tratamiento de medicamentos antiparkinsonianos dopaminérgicos de pacientes con enfermedad de Parkinson (EP). Se utilizará la siguiente conversión (90):

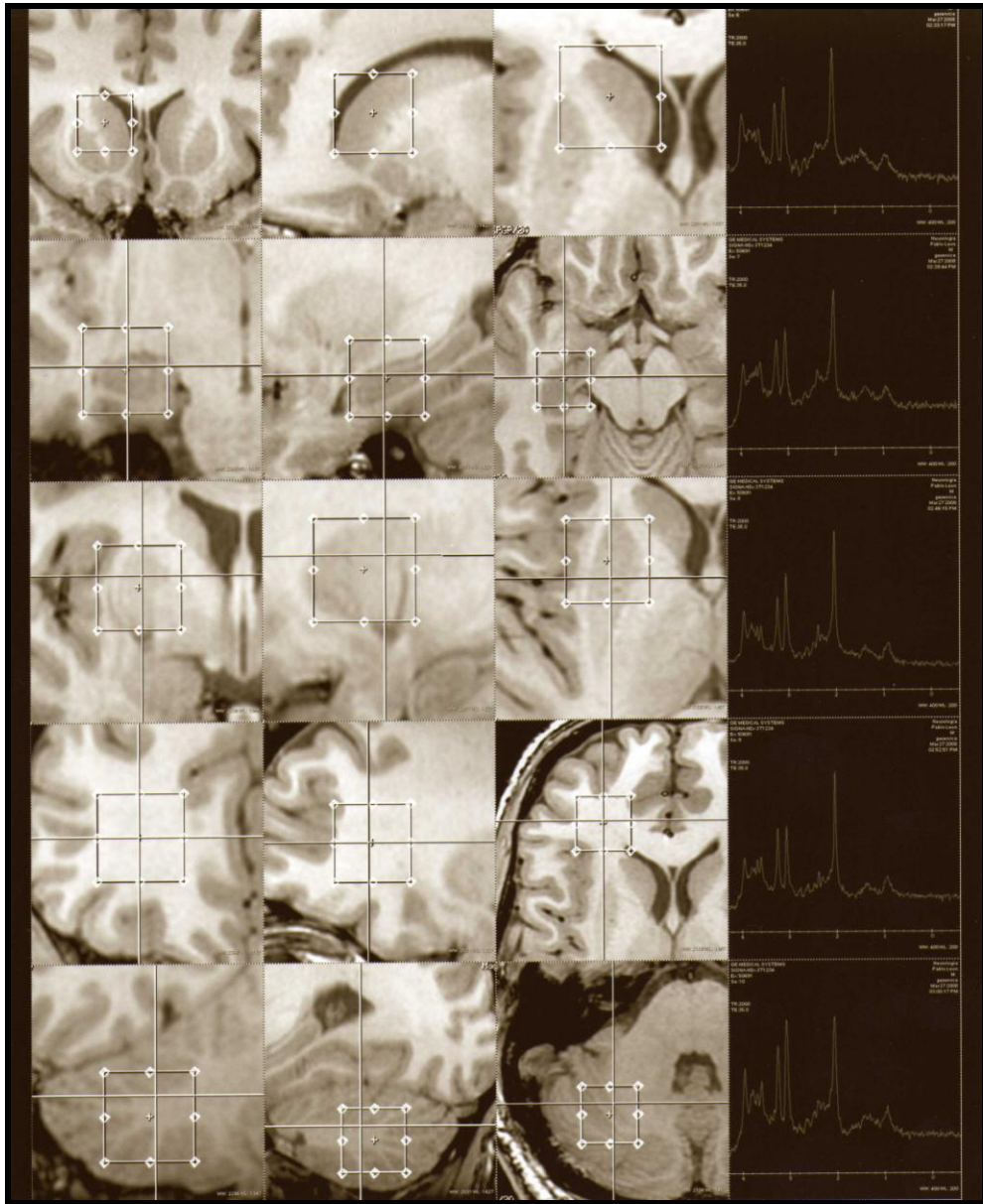
(Dosis en mg de L-dopa X 1 ó Dosis en mg de L-dopa x 1.25 si recibe inhibidor de la COMT) + (Dosis en mg de L-Dopa de liberación controlada X 0.74) + (Dosis en mg de pergolida X 100) + (Dosis en mg de cabergolina X 80.12) + (Dosis en mg de bromocriptina X 10) + (Dosis en mg de pramipexol x 89) + (Dosis en mg de ropinirol x 21.3) + (Dosis en mg de Lisurida X 100) + (Dosis en mg de apomorfina X 8.25) + (Dosis de dihidroergocriptina X 5) = Equivalentes de dosis diaria de L-Dopa.

### **Estudio de espectroscopia**

Se realizó un estudio de IRM con espectroscopía (MRS  $^1\text{H}$ ). Se localizaran las regiones de interés y se elegirá el lado a evaluar de acuerdo al lado más afectado en la cuestión motora (caudado, putamen, amígdala y sustancia blanca frontal) en los planos axial, coronal y sagital con la finalidad de obtener una correcta ubicación. Los voxels serán de 8 ml cuidando no tomar señal ventricular, para evitar contaminar la señal con volumen parcial de agua (líquido cefalorraquídeo). Los parámetros que se utilizarán para la obtención de los espectros serán los siguientes: PRESS, TE=35 ms TR=1500 ms, número de repeticiones = 128. Asimismo se obtendrá con secuencias de imágenes anatómicas de alta resolución,

imágenes ponderadas a T1, y una secuencia 3D SPGR de 180 cortes de 1mm de resolución espacial (91).

Se registrarán los datos en hojas de captura y en una base de datos electrónica.



**Figura 1.**

## **7.5 Análisis de espectroscopia**



Para el análisis se utilizará el Modelo de Combinación Lineal incluido en el programa LCModel. Este es un método con el que se obtienen estimaciones de las concentraciones de los metabolito en el cerebro con sus incertidumbres. Este método es completamente automático, no interactivo, independiente del operador por lo que no es necesario cegar al Neuroradiólogo.

El programa LCModel utiliza espectros obtenidos *in vitro* como una base para analizar otros espectros medidos *in vivo*, por medio de una combinación lineal de un modelo de espectros de soluciones de metabolitos (92).

El modelo de combinación de espectros, a diferencia de las resonancias individuales, se utiliza para incorporar al análisis la mayor cantidad de información obtenida.

El conjunto base del modelo *in vitro* necesario para ejecutar LCModel debe ser adquirido con una secuencia idéntica a la que se utilizó para obtener las mediciones *in vivo*. De esta forma, la información obtenida *in vitro*, tal como el corrimiento químico, el FWHM y los patrones de división, se pueden utilizar directamente para el espectro *in vivo*. Además, imperfecciones experimentales como las corrientes inducidas no interfieren en el proceso de ajuste del espectro. El espectro *in vivo* puede ser analizado como una combinación lineal del espectro *in vitro*, que es modificado para cuantificar varios efectos, tal como el ancho de la línea debido a la relajación  $T_2$ , a las inhomogeneidades del campo  $B_0$ , a la línea base y a los efectos de fase. Se obtendrán los CV a partir de los resultados obtenidos con LCmodel de las cuantificaciones de cada metabolito, en cada adquisición con respecto a la basal. Además se realizarán comparaciones para cada metabolito utilizando un modelo general lineal (GLM).

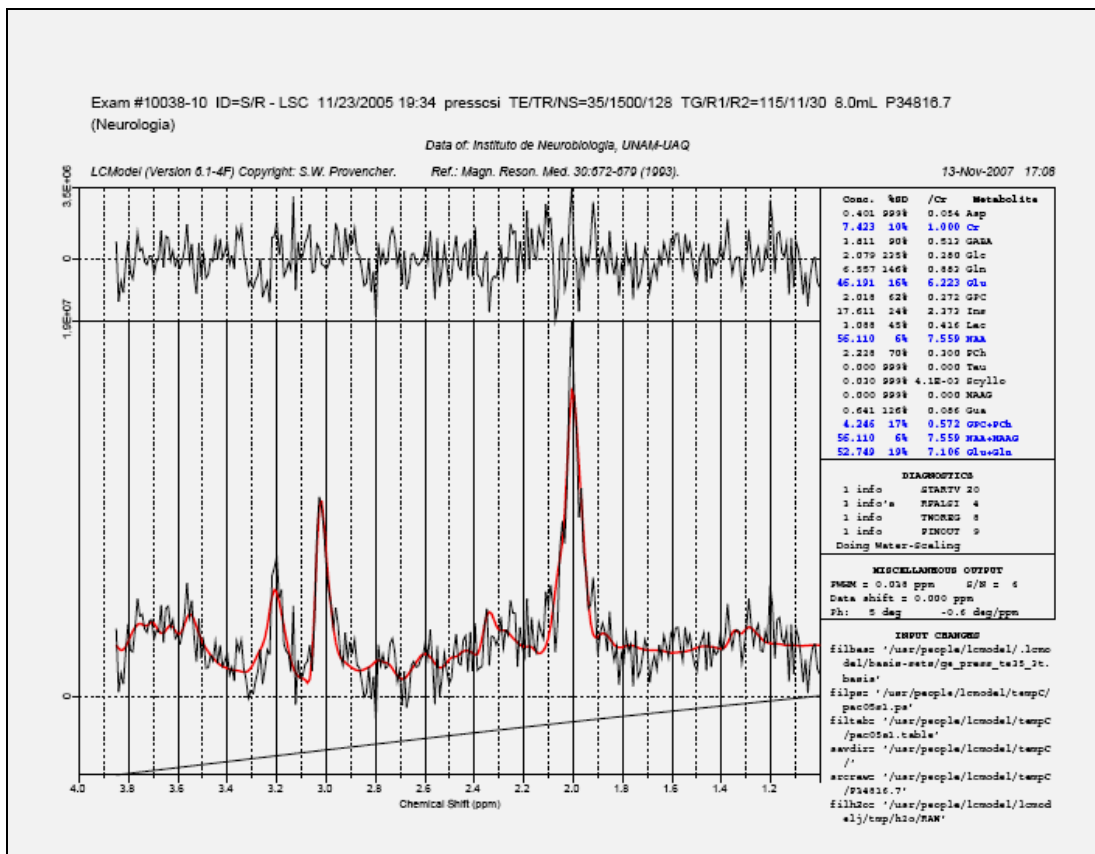


Figura 2.

## SUBESTUDIOS PARTICIPANTES

### Estudio de genética

La APOE une al péptido beta-amiloide y se encuentra codificada en tres alelos denominados E2, E3 y E4. Se ha asociado una alta frecuencia de APOE4 con deterioro cognoscitivo y se considera un gen indirecto de la terapia dopaminérgica. En población mestiza mexicana se ha encontrado una asociación entre E4 y la EP (OR 1.73) y una frecuencia del alelo de 12.4% (93). Por otra parte De la Fuente y colaboradores (1999) encontraron un OR de 8.57 (IC 95%, 1.62-6,46) para el alelo de APOE4 para alucinaciones, estas últimas asociadas frecuentemente como efecto secundario del tratamiento con levodopa (94); Feldman y colaboradores (61) encontraron la misma asociación sin embargo otros estudios no han replicado los hallazgos (95).

Se invitó a los pacientes a participar en el sub-estudio de genotipificación de APOE. En caso de aceptar, les fue leído y explicado el consentimiento informado por parte de personal del departamento de Neurogenética. Posterior a la aceptación y firma del mismo se realizó una toma de muestra sanguínea mediante punción directa con técnica estéril y anaeróbica para obtener DNA genómico mediante el método de Miller.

La APOE une al péptido beta-amiloide y se encuentra codificada en tres alelos denominados E2, E3 y E4. Se ha asociado una alta frecuencia de APOE4 con deterioro cognoscitivo y se considera un gen indirecto de la terapia dopaminérgica. En población mestiza mexicana se ha encontrado una asociación entre E4 y la EP (OR 1.73) y una frecuencia del alelo de 12.4% (92). Por otra parte De la Fuente y colaboradores (1999) encontraron un OR de 8.57 (IC 95%, 1.62-6,46) para el alelo de APOE4 para alucinaciones, estas últimas asociadas frecuentemente como efecto secundario del tratamiento con levodopa (94); Feldman y colaboradores (61) encontraron la misma asociación sin embargo otros estudios no han replicado los hallazgos (95).

El DNA genómico se preparará a partir de leucocitos recolectados de sangre por los métodos estándar.

#### **Extracción de DNA de leucocitos (Técnica de Miller)**

- Extraer 3 ml de sangre periférica y colocarlos en tubo de 13 x 100 con EDTA al 10%. Posteriormente se transfiere la sangre a tubos de Falcon de 10 ml y se adicionan 3 ml de TTS (tris-tritón-sacarosa)
- Se centrifuga a 3000 r.p.m. durante 10 min.
- Se decanta el sobrenadante a un vaso con color (desechar). Este es un punto muy importante puesto que en el fondo queda un botón espeso que no se debe perder al decantar.
- Agregar al botón 1ml de TTS y transferirlo a un tubo Eppendorf de 1.5 ml, homogeneizar fuerte (con la mano o con un vortex con disco agitador para tubos Eppendorf) hasta disolver el botón y centrifugar a 12 000 r. p. m. Durante dos minutos a 4°C.

- Decantar el sobrenadante y agregar 1 ml más de TTS y otra vez disolver el botón y centrifugar otros dos minutos a 4°C . (este paso se tiene que repetir hasta que se obtenga un botón blanco y también el sobrenadante).
- Una vez que se haya decantado el sobrenadante blanco y da un botón blanquecino se agregan 570  $\mu$ l de NaCl 5mM y homogeneizar dos minutos (aquí no se decanta) + 30  $\mu$ l de SDS al 10% y homogeneizar diez minutos + 200  $\mu$ l de NaCl saturado y homogeneizar 15 minutos.
- Una vez que se haya realizado esta mezcla se centrifuga a 12, 000 r.p.m durante 25 minutos a 4°C. Mientras transcurre este tiempo se puede ir preparando tubos estériles de 13x100 con 2 ml (se puede utilizar tubos Falcon estériles) de etanol absoluto frío, para que una vez que terminen los 25 minutos se vierta el sobrenadante en el etanol absoluto, una vez que esto se haya hecho mezclar suavemente el tubo que contiene el etanol absoluto y el sobrenadante de lo que se centrifuga y se va a observar la hebra blanquecina de DNA (si aquí no se observa ninguna hebra entonces se perdieron los leucocitos en el primer paso).
- Después se almacena el tubo que contiene el etanol + el DNA a -20 °C por toda la noche.
- Al día siguiente con una pipeta de 1000  $\mu$ l se elimina el etanol en el que estuvo el DNA toda la noche y se agregan otros dos ml de etanol al 70%
- Después se centrifuga a 9000 r.p.m durante 10 minutos a 4 °C. 19
- Eliminar el sobrenadante; colocar en un desecador a vacío durante 15 minutos a temperatura ambiente.

### **Reacción en cadena de polimerasa.**

La reacción en cadena de polimerasa (PCR) se realizará en 25  $\mu$ l conteniendo 100 ng de templado de DNA genómico, 20 pmol de primer de cada oligonucleótido, 21  $\mu$ U de DNA polimerasa Taq. Los fragmentos amplificados de DNA se separarán mediante electroforesis en gel de poliacrilamida. La genotipificación se realizará por personal ciego al estado clínico y psicosis de los pacientes.

### Estudio de polisomnografía

A los pacientes con psicosis se les invito a participar en el subestudio de trastornos del sueño; en este se les practico un estudio de polisomnografía nocturna (overnight) para determinar la frecuencia de trastorno conductual del sueño, movimiento periódico de extremidades y apnea obstructiva del sueño.

### Estudio de cognición

A los pacientes con EP con y sin psicosis se les invito a participar en el subestudio de trastornos cognitivos. Este subestudio consistió en la aplicación del COGNISTAT por parte del servicio de neuropsiquiatría.

#### 7.6 Flujograma simplificado

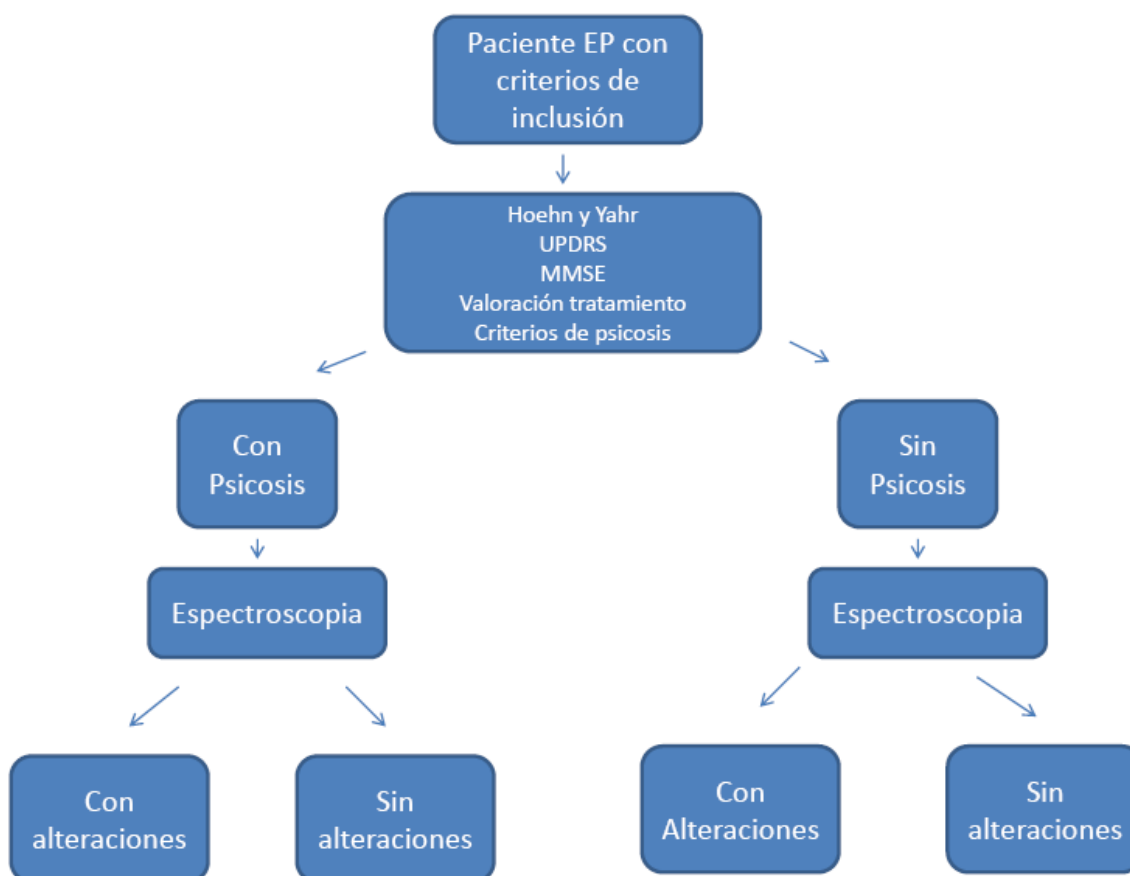


Figura 3.

### 7.7 Tabla de variables principales

Variable	Definición Conceptual (C) y Operacional (Op)	Instrumento	Tipo de variable	Escala de Medición
Estado funcional Parkinson	<p>C: capacidad motora del paciente para realizar actividades cotidianas</p> <p>Op: Se medirá a través de : Hoehn y Yahr sistema para delimitar estadio de la enfermedad. UPDRS III es un sistema de clasificación para seguir el curso longitudinal de la enfermedad del Parkinson</p>	<p>Estadiaje de Hoehn y Yahr</p> <p>UPDRS parte motora</p>	<p>Dependiente</p> <p>Cualitativa</p> <p>Ordinal</p> <p>Dependiente</p> <p>Cuantitativa</p> <p>Continua</p>	<p>Estadios</p> <p>Puntaje</p>
Dosis de tratamiento antiparkinsonico	<p>C: Cantidad de miligramos que medicamentos contra el Parkinson</p> <p>Op: Se medirá a través del cálculo de loa dosis total en mg de levodopa y la equivalencia para el resto de medicamentos.</p>	<p>Dosis diaria de equivalentes de levodopa</p>	<p>Cuantitativa</p> <p>Contínua</p>	<p>Miligramos al día</p>

Estado cognitivo	<p>C: Es la habilidad de percibir, pensar y aprender, funciones fundamentales del cerebro intacto.</p> <p>Op: Puntaje obtenido en MMSE</p>	MMSE	<p>Dependiente</p> <p>Ordinal</p>	
NAA	<p>C: Cantidad de la sustancia en diversas áreas del encéfalo medida a través de un estudio de espectroscopia.</p> <p>Op: MRS <sup>1</sup>H: Se localizaran las regiones de interés (caudado y putamen bilateral) en los planos axial, coronal y sagital con la finalidad de obtener una correcta ubicación. Los voxels serán de 8 ml. Los parámetros son los siguientes: PRESS, TE=35 ms TR=1500 ms, número de repeticiones = 128. Asimismo se obtendrá con secuencias de imágenes anatómicas de alta resolución, imágenes ponderadas a T1, y una secuencia 3D SPGR de 180 cortes de 1mm de resolución espacial.</p>	<p>Modelo de Combinación Lineal incluido en el programa LCModel.</p>	<p>Dependientes</p> <p>Cualitativas nominal</p> <p>Cuantitativas continua</p>	<p>0: ausente</p> <p>P: presente</p> <p>PPM</p>

Psicosis	<p>C: Enfermedad mental caracterizada por delirios o alucinaciones.</p> <p>Op: Presencia de por lo menos uno de los siguientes: Ilusiones, Sensación falsa de presencia, Alucinaciones y/o Delirios por lo menos durante un mes y posterior al diagnóstico de EP</p>	<p>Criterios diagnósticos del NINDS y NIMH</p>	<p>Dependientes</p> <p>Cualitativas</p> <p>Dicotómica</p>	<p>0: Ausente</p> <p>1: Presente</p>
Severidad de Psicosis		PANSS	<p>Cuantitativa</p> <p>Discreta</p>	<p>Puntaje total</p> <p>Puntaje subescala</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Síntomas positivos</li> <li>• Síntomas negativos</li> <li>• Psicopatología general</li> </ul>
		UM-PDHQ	<p>Cualitativa</p> <p>Nominal</p> <p>Cuantitativa</p> <p>Discreta</p>	<p>Características</p> <p>Frecuencias</p>
		TUHARS	<p>Cuantitativa</p> <p>discreta</p>	Puntaje



## **7.8 Análisis estadístico**

Se realizará un análisis de datos, de acuerdo con las siguientes fases:

- Estadística descriptiva, en términos de porcentajes para variables nominales, mediana y rango para variables ordinales, y media y desviación estándar para variables numéricas.
- Pruebas de normalidad (Kilmogorov Smirnov) para determinar si la distribución de las variables numéricas es normal o no normal así como pruebas de homogeneidad de varianza.
- Análisis bivariado mediante pruebas de chi-cuadrada y t-student o su equivalente no paramétrica (Prueba de U de Mann-Whitney).
- Análisis multivariado, mediante regresión logística con la presencia de psicosis como variable de dependiente.

Se tomará como significancia una  $p < 0.05$ .

## **7.9 Consideraciones éticas**

El estudio garantiza los aspectos bioéticos inherentes a los estudios de investigación clínica como son confidencialidad de la información obtenida, principio de autonomía de los sujetos participantes, principio de beneficencia y consentimiento informado, sin tener conflicto de intereses y permitiendo el acceso a documentos fuente en caso de ser solicitado por autoridades normativas.

Esta investigación tuvo un riesgo mayor al mínimo de acuerdo a la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud debido ya que los sujetos fueron expuestos a estudios de resonancia magnética funcional. El aspecto clínico del estudio se consideró de investigación con riesgo mínimo tratándose de procedimientos comunes en exámenes físicos o psicológicos de diagnósticos o tratamiento rutinarios. Así mismo se apega a las pautas establecidas en la Declaración de Helsinki.

En el caso de los pacientes con EP y psicosis estos recibirán tratamiento antipsicótico posterior a la realización de la IRM, previa valoración por neuropsiquiatría.

En lo referente a la genotipificación de polimorfismos de ApoE el estudio se apega a la Declaración Universal sobre el Genoma Humano y los Derechos Humanos proclamada por la UNESCO en 1997 (Declaración Universal sobre el Genoma Humano y los Derechos Humanos. UNESCO. Aprobada, previo informe de la Comisión III, en la 26ª sesión plenaria, el 11 de noviembre de 1997).

## **7.10 Consideraciones financieras**

El presente estudio fue realizado mediante el apoyo del **Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología** (CONACyT) a través del fondo sectorial con clave **SALUD-2008-C01-87661** otorgado al protocolo de investigación titulado “Espectroscopia de resonancia magnética de protón en putamen, caudado, sustancia blanca frontal y amígdala en pacientes con enfermedad de Parkinson y psicosis”.

### **7.10.1 Recursos humanos**

- Neuróloga especialista en Parkinson y movimientos anormales
- Neuropsiquiatra
- Neuropsicólogo
- Neuroradiólogo

### **7.10.2 Recursos materiales**

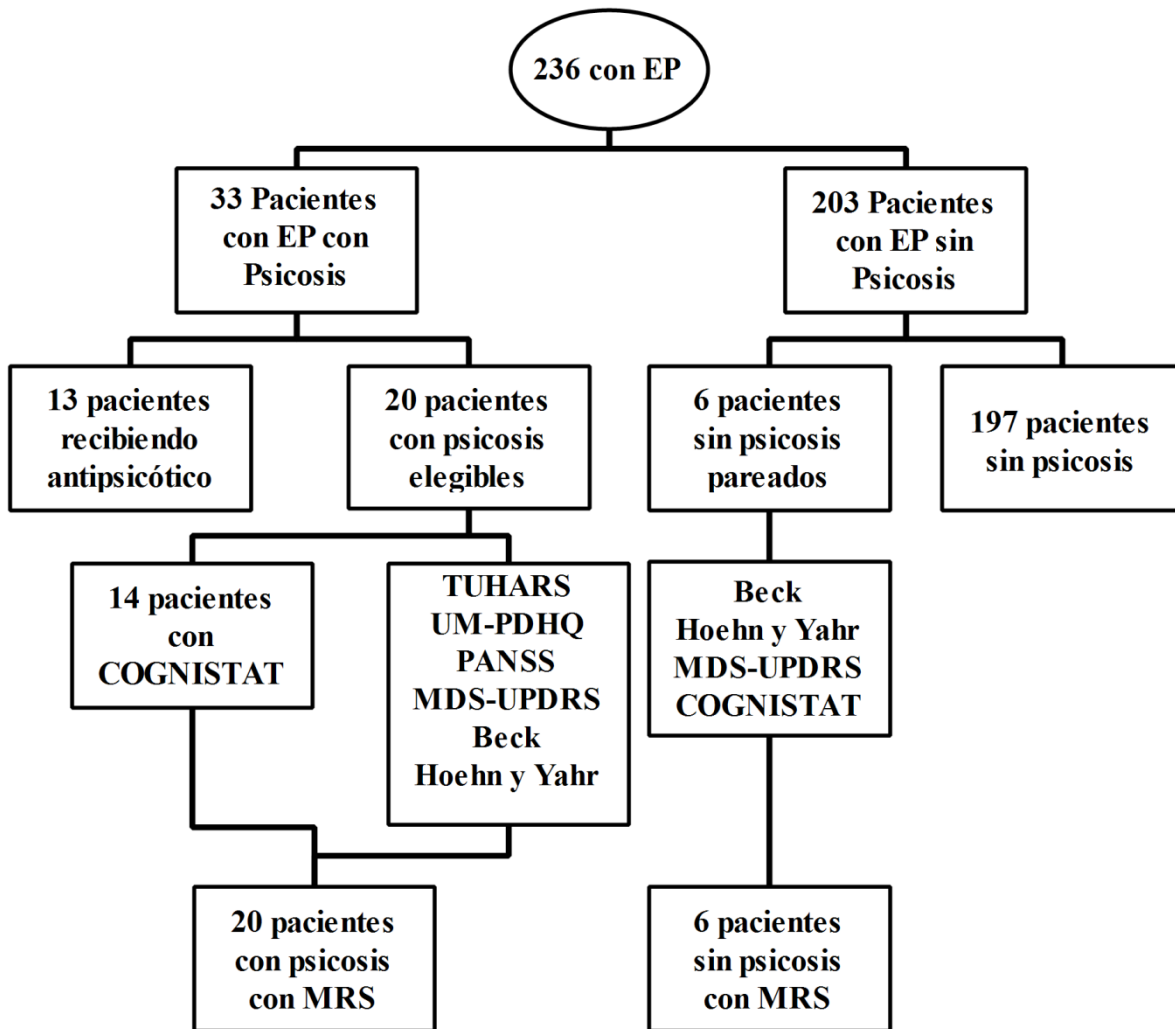
- Resonador General Electric Signa Excite 2 de 3 teslas

## **8. Resultados**

### **8.1 Población general de estudio**

El instrumento de tamizaje de síntomas no motores fue aplicado a un total de 236 pacientes con diagnóstico de enfermedad de Parkinson. Un total de 33 (13.9%) pacientes refirieron presentar alucinaciones o ilusiones; sin embargo 13 de ellos ya se encontraban en tratamiento antipsicótico al momento de la entrevista por lo que no fueron incluidos. El desglose de los pacientes elegibles, pacientes participantes y pacientes perdidos se muestran en la figura 4.

**Figura 4. Descripción de pacientes elegibles, participantes y perdidos.**



En la tabla 4 se comparan las principales características de los pacientes con enfermedad de Parkinson que participaron en el tamizaje de acuerdo a la presencia o no de psicosis de acuerdo a los criterios de la NINDS.

**Tabla 4. Características principales de los pacientes con EP de acuerdo a la presencia o ausencia de psicosis.**

	Pacientes con EP sin psicosis	Pacientes con EP con psicosis	p
n	203	33	
Género femenino	96 (47.3%)	18 (54.5%)	0.44
Sin antecedente familiar	175 (86.2%)	28 (84.8%)	0.83
Edad actual	61.1 ± 13.6	68.2 ± 11.4	0.004*
Edad al inicio	52.6 ± 13.8	57.5 ± 12.5	0.007*
Duración de la EP	8.4 ± 5.2	10.7 ± 4.8	0.004*
Predominio de temblor	142 (70%)	21 (63.6%)	0.34
Predominio derecho	123 (60.6%)	24 (72.7%)	0.18
Estadio de Hoehn y Yahr	2.4 ± 0.9	2.8 ± 0.7	0.06*

En la tabla 5 se muestra la distribución de uso de los medicamentos antiparkinsonianos en los pacientes con EP con y sin psicosis. En el caso de preparaciones con levodopa se incluyeron aquellos en combinación con carbidopa o benzerazida; el uso de entacapone se registró de forma independiente. Los agonistas dopaminérgicos utilizados por los pacientes fueron pramipexol, rotigotina y bromocriptina; ningún paciente recibía algún otro tipo de agonista ergotamínico. En el caso de los inhibidores de la monoaminooxidasa (iMAO) la mayor parte de los pacientes que lo recibían tomaban rasagilina, seguido de selegilina.

**Tabla 5. Uso de medicamentos antiparkinsónicos en pacientes con EP con y sin psicosis.**

	Pacientes con EP sin psicosis	Pacientes con EP con psicosis	p
n	203	33	
Levodopa	154 (75.9%)	31 (93.9%)	0.02*
Agonista dopaminérgico	120 (59.1%)	14 (42.4%)	0.07
Inhibidor de la COMT	15 (7.4%)	4 (12.1%)	0.36
Inhibidor de la MAO	53 (26.1%)	6 (18.2%)	0.31
Amantadina	31 (15.3%)	12 (36.4%)	0.004*
Anticolinérgico	42 (21%)	5 (15.1%)	0.45

En la tabla 6 se presentan las diferencias en las dosis individuales de los principales medicamentos antiparkinsónicos; así como también la dosis diaria de equivalentes de levodopa.

**Tabla 6. Dosis total diaria de medicamentos antiparkinsónicos y dosis diaria de equivalentes de levodopa.**

	Pacientes con EP sin psicosis	Pacientes con EP con psicosis	p
Levodopa	618.3 ± 297.6	683.9 ± 355.7	0.28
Pramipexol	1.7 ± 1.1	2.3 ± 1.2	0.13
Bromocriptina	8.5 ± 6.6	7.5	0.89

## **8.2 Población con EP y psicosis**

### **Resultados del TUHARS**

En base a la aplicación del cuestionario TUHARS; el 90% (n=18) de los pacientes con psicosis presentaban alucinaciones visuales. Por otra parte el 60% (n=12) también mencionaron tener alucinaciones de tipo auditivo; solo el 20% (n=4) refirieron presentar alucinaciones táctiles y únicamente 10% (n=2) de tipo cinestésica.

Un total de 6 paciente refirieron presentar solo un tipo de alucinaciones (30%); 9 sujetos (45%) presentaban 2 tipos de alucinaciones y el 35% restante tenía tres o más tipos.

En lo que se refiere a la frecuencia de las alucinaciones el 50% de los pacientes las presentaban más de una vez al día; 20% varias veces por semana, 10% dos o tres veces por semana, 5% una vez a la semana y el 15% restante hasta tres veces por mes.

En referencia a la severidad e introspección el 30% (n=6) tenía la certeza de que las alucinaciones no eran reales; a 20% (n=4) había que explicarles que no eran reales y lo entendías. Un 20% adicional creían que las alucinaciones eran reales aún después de que se les explicará que no lo eran. En un 30% las alucinaciones se acompañaron también ilusiones.

La carga adicional que tenían los cuidadores primarios de los pacientes como consecuencia de la presencia de alucinaciones fue mencionada por el 60% (n=12) de los pacientes. De estos el 50% dedicaban la mayor parte del tiempo en brindar cuidados y atenciones relacionadas con las alucinaciones.

El 80% (n=16) de los pacientes también experimentaba alucinaciones por la noche; destaca que de estos solo el 19% refirió síntomas sugestivos de trastorno conductual del sueño.

### **Resultado del UM-PDHQ**

De acuerdo al cuestionario el 100% refirió alucinaciones visuales, 65% (n=13) alucinaciones auditivas, 30% (n=6) somáticas, 10% (n=2) gustativas y ningún paciente de tipo olfatoria. En el 70% de los casos los pacientes presentaban una combinación de dos o más tipos.

En cuanto a la frecuencia de las alucinaciones el 55% (n=11) las refirió muy frecuentes (una o más veces por día), 15% (n=3) las catalogo como frecuentes (varias veces por semana pero menos de una vez al día), 20% (n=4) una vez por semana y 10% (n=2) menos de una vez al mes.

La duración de las alucinaciones fue menor a un segundo en el 15% (n=3) de los casos, mayor de un segundo y menor de 10 segundos en el 30% (n=6) y mayor de 10 segundos en el 55% (n=11) de los casos.

El 35% (n=7) de los casos reconocían que las alucinaciones no eran reales, 30% (n=6) solo en ocasiones las identificaban como no reales y el 35% restante las consideraba siempre como reales.

En cuanto al número de sensaciones/experiencias que referían los pacientes el 45% (n=9) tenía más de 3, el 30% (n=6) dos o tres y el resto solo una.

Acerca de la severidad, interpretada como nivel de angustia o incomodidad, el 50% (n=10) las describió como sin efecto; 15% como leves, 20% como moderadas y 15% como severas.

En lo que respecta a las preguntas generales, el 55% (n=11) respondió positivamente al haber sido diagnosticado previamente con alguna enfermedad ocular. Solo el 25% (n=5) había recibido recientemente un ajuste en el tratamiento antiparkinsoniano y lo asociaron con el inicio de las alucinaciones.

El 75% (n=15) de los casos no relacionaron la presencia de alucinaciones con el estado on/off; 15% lo asociaron a periodos de on y 10% a off.

El contenido de las alucinaciones visuales fue reportado como no formadas en 30% (n=6), caras fragmentadas en 5%, personas completas familiares en 35% (n=7) y no familiares en 30% (n=6). 75% de los pacientes refirieron no ser capaces de “hacerlas desaparecer”.

La temporalidad de la alucinaciones mediante este cuestionario fue en cualquier momento en el 45% (n=9) de los casos. De los 11 pacientes restantes, 5 las presentaban durante el día/luz y 6 durante la noche/oscuridad.

Otras características referidas fueron las siguientes: en 30% las alucinaciones visuales producían sonidos, en 80% tenían movimiento, en 65% eran de dimensiones normales, en 85% eran sólidas (opacas), en 70% tenían color y en 80% su aparición fue súbita.

En la tabla 7 se muestran algunas de las principales características clinimétricas del TUHARS y UM-PDHQ en la población del presente estudio.

**Tabla 7. Distribución de puntuaciones, efectos de suelo y techo y consistencia interna.**

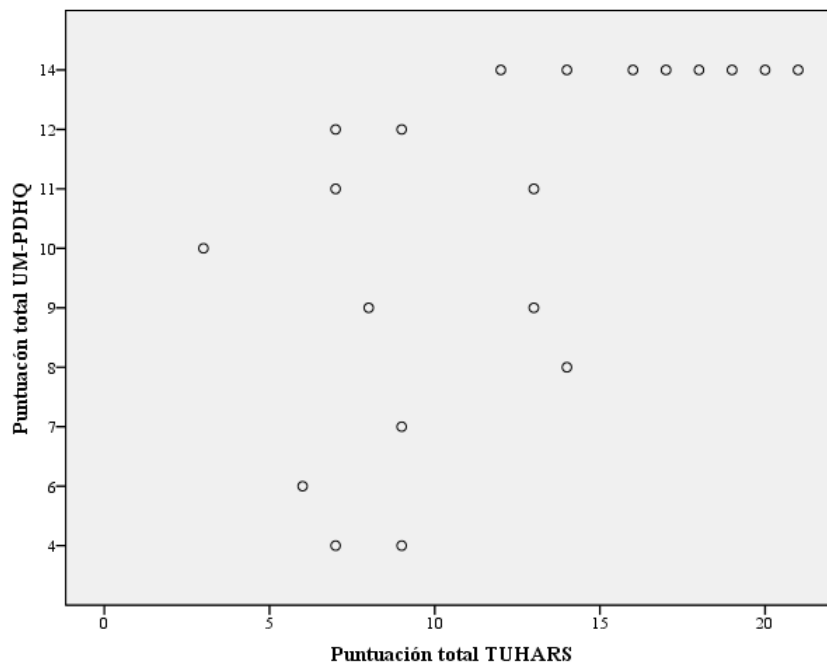
	<b>TUHARS</b>	<b>UM-PDHQ</b>
<b>Ítems (n)</b>	7	6
<b>Datos computables</b>	100%	100%
<b>Puntuación media</b>	12.1	10.8
<b>Desviación estándar</b>	5.2	3.5
<b>Rango teórico</b>	0 a 24	0 a 14
<b>Rango intercuartil</b>	10	6
<b>Mediana</b>	12.5	11.5
<b>Asimetría</b>	0.16	- 0.74
<b>Efecto de suelo (%)</b>	0%	0%
<b>Efecto de techo (%)</b>	0%	40%
<b>Alfa de Cronbach</b>	0.68	0.69

#### **Correlación de las puntuaciones del TUHARS y UM-PDHQ.**

La puntuación media del TUHARS fue de  $12.1 \pm 5.2$  (rango 3-21); por otra parte la puntuación media del UM-PDHQ fue de  $10.8 \pm 3.5$  (rango 4-14). En la figura 4 se muestra la gráfica de correlación entre ambas ( $r_s=0.70$ ,  $p \leq .001$ ).



**Figura 4. Correlación entre la puntuación total del TUHARS y UM-PDHQ.**



### **Resultados del PANSS**

La puntuación del PANSS para síntomas positivos (PANSS-P) fue de  $16.4 \pm 6.4$  (rango 0-25) y para síntomas negativos (PANSS-N) fue de  $17.8 \pm 8.5$  (rango 0-39). La puntuación para la escala de psicopatología general (PANSS-G) fue de  $35.9 \pm 13.3$  (0-59). La puntuación global fue de  $69.9 \pm 24.8$  (rango 0-111). La puntuación total del PANSS correlacionó débilmente con el TUHARS ( $r=0.47$ ,  $p=0.03$ ) y con el UM-PDHQ ( $r=0.62$ ,  $p=0.004$ ). La puntuación de síntomas positivos correlacionó de forma débil ( $0.51$ ,  $p=0.02$  y  $0.47$ ,  $p=0.04$  respectivamente). La puntuación de la escala negativa fue baja con el UM-PDHQ ( $r=0.50$ ,  $p=0.02$ ) y no alcanzó significancia estadística con el TUHARS ( $p=25$ ).

### **Resultados del inventario de Beck.**

La puntuación media del inventario de Beck en los pacientes con EP y psicosis fue de  $18.6 \pm 10.5$ . Por otro lado la puntuación en aquellos sin psicosis fue de  $24.3 \pm 5$ . Sin embargo, la diferencia de 5.7 puntos no alcanzó significancia estadística.

Utilizando el punto de corte de 16/17; 9 (45%) pacientes con EP y psicosis cursaban con depresión. La totalidad de los pacientes con EP sin psicosis cumplieron este criterio para depresión.

### 8.3 Población con estudio de espectroscopia de resonancia magnética

Como ya fue mencionado se tuvieron un total de 20 pacientes con EP y psicosis a los que se les realizó el estudio de espectroscopia por resonancia magnética.

En el caso de los pacientes con EP sin psicosis solo se lograron parear por género, edad y dosis de equivalentes de levodopa a un total de 10 pacientes para el término del periodo de reclutamiento. Sin embargo solo se pudieron realizar 6 estudios de espectroscopia útiles para fines del presente estudio.

En la tabla 7 se presentan las diferencias en las características clínicas y demográficas entre ambos grupos; mientras que en la tabla 8 se muestra el uso de medicamentos antiparkinsonianos.

**Tabla 7. Características principales de acuerdo a la presencia o ausencia de psicosis en los pacientes con EP a los que se les realizó espectroscopía.**

	Pacientes con EP sin psicosis	Pacientes con EP con psicosis	p
n	6	20	
Género femenino	11 (55%)	3 (50%)	0.83
Edad actual	67.7 ± 8.9	69.8 ± 8.1	0.58
Edad al inicio	59 ± 10.3	62.2 ± 10.3	0.52
Duración de la EP	8.7 ± 4.9	7.7 ± 4.6	0.64
Predominio de temblor	14 (70%)	5 (83.3%)	0.52
Predominio derecho	13 (65%)	5 (83.3%)	0.39
MDS-UPDRS	22.8 ± 8.3	28.6 ± 10.5	0.23
Estadio de Hoehn y Yahr	2.8 ± 0.4	2.8 ± 0.6	0.98

**Tabla 8. Uso de medicamentos antiparkinsonianos en pacientes con EP con y sin psicosis a los que se les realizó estudio de espectroscopia.**

	Pacientes con EP sin psicosis	Pacientes con EP con psicosis	p
n	6	20	
Levodopa	6 (100%)	18 (90%)	0.42
Agonista dopaminérgico	3 (50%)	10 (50%)	>0.99
Inhibidor de la MAO	1 (16.7%)	3 (15%)	0.65
Amantadina	1 (16.7%)	7 (35%)	0.39
Anticolinérgico	3 (50%)	9 (45%)	0.83

Las mediciones de concentración total de glutamato (Glu), relación Glu/Cr, concentración total de NAA y relación NNA/Cr se muestran en la tabla 9. Para el caso del caudado, putamen y sustancia blanca frontal se obtuvieron las mediciones en la totalidad de los estudios realizados. En el caso de la amígdala las mediciones de un paciente con psicosis no fueron confiables por lo que no fueron analizadas por el LCModel. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas excepto en el caso de la relación Glu/Cr en putamen.

**Tabla 9. Concentraciones de Glutamato y N-acetil-aspartato en los distintos blancos elegidos.**

	<b>Sin psicosis</b>	<b>Con psicosis</b>	<b>p</b>
<b>CAUDADO</b>	6	20	
Glu	15.2 ± 6	17.9 ± 4.9	0.23
Glu/Cr	1.2 ± 0.1	1.2 ± 0.2	0.44
NAA	17.6 ± 7.5	21.2 ± 4.5	0.16
NAA/cr	1.4 ± 0.2	1.4 ± 0.1	0.72
<b>PUTAMEN</b>	6	20	
Glu	21 ± 7.3	23.6 ± 6.8	0.42
Glu/Cr	1.6 ± 0.2	1.4 ± 0.2	0.06
NAA	17.5 ± 7.9	21.8 ± 6	0.16
NAA/cr	1.3 ± 0.1	1.3 ± 0.2	0.94
<b>AMÍGDALA</b>	6	19	
Glu	18.8 ± 6.1	19.5 ± 4.8	0.77
Glu/Cr	1.3 ± 0.1	1.3 ± 0.2	0.56
NAA	16.7 ± 5.6	18.5 ± 4.3	0.41
NAA/cr	1.16 ± 0.1	1.2 ± 0.2	0.64
<b>SUSTANCIA BLANCA FRONTAL</b>			
Glu	13 ± 5.6	16.1 ± 4.4	0.17
Glu/Cr	1.3 ± 0.2	1.5 ± 0.4	0.27
NAA	12.4 ± 4.6	15.7 ± 4.3	0.12
NAA/cr	1.3 ± 0.2	1.5 ± 0.2	0.06

### **8.3.1 Población con estudio de polisomnografía nocturna**

En 10 sujetos del grupo de EP con psicosis (50%) se realizó un estudio polisomnográfico. En lo que respecta al trastorno conductual del sueño MOR en dos pacientes no fue valorable por cuestiones técnicas por lo que solo se tuvo la información de 8 pacientes. Tres de ellos no presentaron este trastorno y los cinco restantes si (3 de ellos de tipo subclínico).

Otros diagnósticos realizados por este estudio incluyeron movimiento periódico de extremidades en el 25% y apnea obstructiva del sueño en 62.5%. En promedio el porcentaje de eficiencia del sueño fue de  $47.2 \pm 7.9$ , y el tiempo total de sueño fue de  $253.6 \pm 128.5$  minutos.

### **8.3.2 Población con estudio de COGNISTAT**

A 14 de los 20 pacientes (70%) con EP y psicosis se les realizó el COGNISTAT; mientras que este mismo instrumento se aplicó en la totalidad de los sujetos con EP sin psicosis.

La puntuación media fue de  $58 \pm 18$  para el grupo con psicosis. El grupo con EP sin psicosis la puntuación fue de  $58.2 \pm 9.5$ . La diferencia no fue estadísticamente significativa.

La puntuación media por dominio se presenta en la Tabla 10.

**Tabla 10. Puntuación media por dominio de COGNISTAT en los pacientes con EP con y sin psicosis**

<b>Dominio</b>	<b>EP con psicosis</b>	<b>EP sin psicosis</b>
n	14	6
Orientación	10.6 ± 2.4	11.3 ± 1.6
Atención	4.8 ± 1.7	4.3 ± 1.2
Comprensión	4.9 ± 1.8	5.2 ± 0.4
Repetición	9.7 ± 3.2	10.5 ± 2.7
Nominación	6.6 ± 7.5	7.5 ± 1.3
Construcción	1.6 ± 1.7	1.8 ± 1.3
Memoria	6.8 ± 3.7	6.7 ± 1.5
Cálculo	3 ± 0.9	2.6 ± 0.8
Analógico	5.1 ± 2.3	4.2 ± 1.9
Juicio	4.2 ± 1.7	4 ± 1.6

#### **8.4 Población con genotipificación de polimorfismos de APOE**

La genotipificación de polimorfismos de APOE se obtuvo para 231 de los 236 pacientes con EP estudiados. Los cinco casos en los que no se realizó fue debido a cuestiones técnicas en el procesamiento de la muestra.

En la tabla 11 se muestra la distribución del genotipo, así como la frecuencia alélica encontrada en la muestra. En la tabla 12 se muestra la comparación de estas mismas características genotípicas entre los pacientes con y sin psicosis. No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos.

**Tabla 11. Distribución de los genotipos de APOE, frecuencia alélica y porcentaje de portadores de APOE4 en la muestra.**

<b>Genotipo APOE</b>	<b>n (%)</b>
ε2 / ε2	0 (0%)
ε3 / ε2	8 (3.5%)
ε3 / ε3	186 (80.5%)
ε4 / ε2	1 (0.4%)
ε4 / ε3	35 (15.2%)
ε4 / ε4	1 (0.4%)
Total	231
<b>Alelo</b>	<b>n (%)</b>
ε2	9 (2%)
ε3	416 (90%)
ε4	37 (8%)
Total	462
<b>Portador ε4</b>	<b>n (%)</b>
ε4 ≥ 1	37
ε4 < 1	194

**Tabla 12. Comparación del genotipo y frecuencia alélica de APOE entre los pacientes con EP sin psicosis y con psicosis.**

<b>Genotipo APOE</b>	<b>Sin Psicosis</b>	<b>Con Psicosis</b>	<b>P</b>
ε2 / ε2	0 (0%)	0 (0%)	--
ε3 / ε2	7 (3.5%)	1 (3.1%)	>0.99
ε3 / ε3	161 (80.9%)	25 (78.1%)	0.81
ε4 / ε2	0 (0%)	1 (3.1%)	>0.99
ε4 / ε3	30 (15.1%)	5 (15.7%)	>0.99
ε4 / ε4	1 (0.5%)	0 (0%)	>0.99
Total	199	32	
<b>Alelo</b>			
ε2	7	2	0.36
ε3	360	56	0.49
ε4	31	6	0.62
Total	398	64	
<b>Portador ε4</b>			
ε4 ≥ 1	31	6	0.61
ε4 < 1	168	26	

## 9. Discusión

La psicosis en la enfermedad de Parkinson se presenta generalmente en las etapas tardías de la misma. Se estima que su prevalencia oscila entre 8% y 30% dependiendo del instrumento, definición y criterios utilizados.

En el presente estudio la prevalencia de psicosis a través de un instrumento de tamizaje (presencia de alucinaciones o delirios) en una muestra de 236 pacientes fue del 13.9%. Esta cifra es consistente con la mayor parte de las publicaciones internacionales. No hubo diferencia estadísticamente significativa en cuanto al género de los pacientes.

Los factores de riesgo para el desarrollo de psicosis en pacientes con enfermedad de Parkinson incluyen el tratamiento antiparkinsoniano (particularmente los agonistas dopaminérgicos), la duración de la enfermedad, una mayor edad, la severidad de la enfermedad, alteraciones en el sueño, deterioro cognitivo o demencia y la depresión.

En el caso de la psicosis en EP temprana se ha sugerido que factores como síntomas cognitivos y depresión juegan un papel primordial.

En la serie de pacientes aquí presentada se encontraron diferencias en cuanto a la edad actual y edad de inicio de la EP; ambas fueron mayores en los pacientes con psicosis (61.1 vs 68) lo cual concuerda con lo esperado. De igual manera el tiempo de evolución o duración de la enfermedad de Parkinson en años fue mayor en aquellos sujetos con EP y psicosis.

En lo que respecta a la severidad de la enfermedad también los sujetos con EP y psicosis presentaban estadios de Hoehn y Yahr más avanzados. Es importante mencionar que aunque esta variable mostró diferencia estadísticamente significativa no es posible asegurar que la diferencia de 0.4, es decir un estadio, fuera clínicamente significativa.

No se encontró una diferencia entre el tipo de inicio motor (temblor, rigidez-bradicinesia o inestabilidad de la marcha) entre ambos grupos. Tampoco hubo diferencias en lo que respecta al lado de inicio motor; esto es relevante ya que se ha reportado que los pacientes con inicio derecho (hemisferio cerebral izquierdo) pudieran estar en mayor riesgo de presentar alucinaciones y trastornos del sueño.

Finalmente en lo que respecta al uso de medicamentos antiparkinsonianos es de destacarse que no hubo diferencia entre ambos grupos al comparar la proporción de pacientes



utilizando agonistas dopaminérgicos. Al comparar las dosis diarias totales de agonista dopaminérgicos no se encontraron diferencias entre los grupos. Como ya se mencionó los agonistas dopaminérgicos se han asociado con psicosis en los pacientes con EP, particularmente en sujetos mayores, sin embargo la falta de asociación en el presente estudio puede deberse a la dosis utilizada. La dosis máxima de pramipexol (agonista más utilizado) es de 4.5 mg/día siendo que en este estudio los pacientes sin psicosis recibían 1.7 mg y aquellos con psicosis 2.3 mg al día.

Por otra parte la proporción de sujetos en uso de levodopa si fue mayor en el grupo con EP y psicosis; de hecho prácticamente la totalidad de los mismos recibía alguna preparación con levodopa. La dosis diaria de levodopa no tuvo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos como tampoco en el caso de los equivalentes diarios de levodopa. Lo anterior sugiere que es el uso de levodopa y no la dosis, sin embargo debe recordarse que en términos generales los pacientes más jóvenes son tratados inicialmente con agonistas mientras que en los mayores o en aquellos con mayor tiempo de evolución la levodopa es el medicamento más utilizado. Otra variable probablemente involucrada y que no fue consignada en este estudio es la dosis diaria ponderada al peso o índice de masa corporal.

Otros medicamentos de interés por el riesgo potencial de inducir alucinaciones son los anticolinérgicos (biperideno y trihexifenidilo); en este rubro no se encontraron diferencias.

Otro factor que se ha sugerido es una predisposición genética, particularmente la presencia de alelos de apolipoproteína E epsilon 4 y el genotipo H1H1 de tau. En este estudio la genotipificación de APOE se logró obtener en el 98% de la muestra; en el caso de los pacientes con psicosis solo en uno de ellos no fue posible. En todos los casos perdidos la razón fue problemas técnicos en la metodología de extracción y análisis de DNA y no por causas relacionadas al estado de la enfermedad de Parkinson. La frecuencia alélica de APOE4 fue de solo el 8%. En población con EP de Guadalajara la prevalencia de APOE4 ha sido reportada en 21% (96); sin embargo dicho estudio tuvo una muestra de 105 pacientes. Más aún, se ha reportado una heterogeneidad en los polimorfismos de APOE en distintas poblaciones mexicanas; en particular la frecuencia de APOE4 varía de 8.4% a 11.7% (97). Un estudio previo en población con EP del Instituto Nacional de Neurología en 229 pacientes reporto el alelo E4 en el 12.4% de la muestra (93); dicho estudio fue

realizado con pacientes que acudieron entre 2003 y 2006 por lo que se deberán analizar posteriormente ambas poblaciones.

En lo que respecta a la asociación entre el alelo APOE4 y la presencia de psicosis no se encontraron diferencias al comparar entre pacientes con y sin psicosis.

Un estudio reciente con 500 pacientes con EP reportó como factores asociados con el desarrollo de psicosis a mayor edad, mayor duración de la enfermedad, depresión, deterioro cognitivo y a congelamiento de la marcha (98). Al igual que el presente estudio no se encontró asociación con el tipo de inicio motor ni con polimorfismos de APOE, así como tampoco de alfa-sinucleína y tau.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes y notorias en los pacientes con EP y psicosis son las alucinaciones visuales; estas se caracterizan por la conservación del insight. Las alucinaciones visuales pueden incluir personas (familiares o no), animales u objetos inanimados; la mayor parte de ellas ocurren en la tarde o al anochecer. En términos generales estas alucinaciones son benignas y no amenazan la integridad del paciente o familiares.

En la muestra final de pacientes con psicosis (n=20) se aplicaron tres instrumentos clínicos para evaluar dicho trastorno. Ya se ha mencionado que a la fecha no existe un instrumento con las suficientes propiedades métricas para ser recomendado como estándar de oro por lo que los cuestionarios y escalas fueron elegidos para complementarse entre sí y uniformar la obtención de información.

El TUHARS mostró que el 90% de los pacientes con psicosis presentaban alucinaciones visuales; sin embargo en el UM-PDHQ el 100% de los mismos las refirieron. En cuanto a la presencia de alucinaciones combinadas, el 70% respondió positivamente tanto en el TUHARS como en el UM-PDHQ. Otros puntos en los que estas dos escalas difirieron fue en la frecuencia y severidad de las alucinaciones; lo anterior se explica por la diferencia en los constructos de los ítems así como en las diferentes escalas de medición (categorías) de cada uno de los instrumentos. La consistencia interna de ambos instrumentos (alfa de Cronbach) fue menor de 70 y en particular el UM-PDHQ presentó un efecto de techo importante. La correlación entre las puntuaciones totales de los dos instrumentos fue aceptable (0.70).

Aun así en términos generales se puede establecer que la mayor parte de los pacientes con EP y psicosis presentaban alucinaciones visuales, que el 70% de los mismos presentaban dos o más tipos distintos de alucinaciones, que más de la mitad de ellos las presentaba diario y por lo menos en una ocasión, que entre 20% a 30% de los pacientes las consideraban reales y el resto las consideraba leves y sin ser causantes de angustia o incomodidad.

Como ya ha sido mencionado la fisiopatología de la psicosis en la EP parece involucrar alteraciones en el procesamiento visual, alteraciones en la agudeza visual y patología oftalmológica; el 55% de los pacientes con EP y psicosis refirieron haber sido diagnosticados previamente con alguna enfermedad ocular en el ítem correspondiente del UM-PDHQ.

Por otra parte se les aplicó el PANSS. La puntuación total del PANSS correlacionó débilmente con el TUHARS ( $r=0.47$ ,  $p=0.03$ ) u el UM-PDHQ ( $r=0.62$ ,  $p=0.004$ ). De forma separada la puntuación de síntomas positivos correlacionó de forma débil ( $0.51$ ,  $p=0.02$  y  $0.47$ ,  $p=0.04$  respectivamente). La puntuación de la escala negativa fue baja con el UM-PDHQ ( $r=0.50$ ,  $p=0.02$ ) y no alcanzó significancia estadística con el TUHARS. Lo anterior se debe de igual manera al constructo de los instrumentos y al hecho de que su contenido se basa más bien en síntomas positivos.

Otros dos instrumentos de relevancia dado los factores de riesgo antes mencionados fueron el inventario de Beck y el COGNISTAT. En lo que respecta al inventario de Beck este fue aplicado a los 20 pacientes con EP y psicosis y a los 6 sin psicosis. El 45% de los pacientes con psicosis presentó depresión de acuerdo al punto de corte establecido; sin embargo la totalidad de aquellos sin psicosis y estudio de resonancia magnética ( $n=6$ ) cumplió el criterio de depresión. Dado el tamaño de muestra esta información es claramente insuficientes para establecer cualquier conclusiones, sin embargo la prevalencia de depresión en la población de EP del Instituto Nacional de Neurología es del 33% (datos no publicados) por lo que probablemente si exista una mayor prevalencia de depresión en los pacientes con psicosis sin embargo deberá de estudiarse más a fondo.

El COGNISTAT solo pudo realizarse en el 70% de los pacientes con EP y psicosis ( $n=17$ ). Los pacientes perdidos en este rubro se debieron a que no acudieron a la cita programada con el departamento de Neuropsicología. En todos estos casos se corroboró que la causa no

fuera la enfermedad de Parkinson sino más bien dificultades de transporte. El grupo con EP sin psicosis solo consistió en aquellos a los que se le realizó estudio de espectroscopia por resonancia magnética. No se encontraron diferencias con significancia estadística, nuevamente el tamaño muestral no permite elaborar conclusiones.

En lo que se refiere al estudio de espectroscopia de resonancia magnética fue realizado en los 20 pacientes con EP y psicosis pero solo en 6 de los 10 controles pareados de acuerdo a los criterios de inclusión del protocolo. Como se mencionó en los resultados no hubo diferencias en cuanto a género, edad, edad de inicio, duración de la EP, estadio de Hoehn y Yahr y puntuación del MDS-UPDRS. Así mismo no hubo diferencias en los esquemas de tratamiento con respecto a uso de agonistas dopaminérgicos, levodopa, amantandina y anticolinérgicos.

Las mediciones de glutamato (Glu), relación glutamato/creatina (Glu/Cr), NAA y NAA/Cr se realizaron en los blancos seleccionados de acuerdo al marco teórico referido. Se eligieron los siguientes blancos para la realización de espectroscopía en base a los resultados histopatológicos reportados por Harding (35). La amígdala extendida se encuentra involucrada en el procesamiento del sistema cortical visual así como del sistema visual genículo-estriado; en esta región funcional se discriminan los estímulos visuales. Así mismo esta región se ve afectada en los últimos estadios de Braak, correspondiendo temporalmente con una mayor frecuencia de síntomas psicóticos.

El estriado se considero como región de interés debido a su relevancia en la enfermedad de Parkinson, tanto en lo que se refiere a la vía directa como a la vía indirecta, considerando que se trata de una zona altamente dopaminérgica y con una alta densidad de receptores D2/D3. Estos últimos son los receptores con mayor involucro en la fisiopatogenia de la psicosis así como blanco terapéutico para la misma. La sustancia blanca frontal a manera de región control. Solo en el caso un paciente con EP y psicosis no fue posible obtener la información de la amígdala; en el resto de regiones la información fue obtenida en todos los pacientes.

No se encontraron diferencias con significancia estadística en ninguna de las regiones establecidas.

Los estudios con tomografía por emisión de fotón único (SPECT) en pacientes con enfermedad por cuerpos de Lewy (EP y demencia por cuerpos de Lewy) y alucinaciones visuales han demostrado hipoperfusión en el giro ventral occipital izquierdo y áreas parietales bilaterales; por otra parte los pacientes que presentan ilusiones visuales se asociaron a hipoperfusión de la corteza rostro-medial frontal, giro medial superior frontal izquierdo y corteza dorso lateral frontal bilateral. Estos datos sugieren que las alucinaciones visuales se relacionan con disfunción de las estructuras límbico-paralímbicas; mientras que las ilusiones se asocian a disfunción de la corteza frontal. En el presente estudio como ya se ha mencionado se evaluó la amígdala, sin embargo la corteza frontal no fue incluida.

Tanto los estudios con PET y SPECT evalúan de forma funcional estas áreas, mientras que la espectroscopia utilizada en este trabajo analizo la integridad estructural. Es decir, no se puede excluir la posibilidad de que las regiones estudiadas no participen en la fisiopatogenia de la psicosis debido a que se estudiaron alteraciones estructurales (muerte neuronal) pero no aspectos funcionales (perfusión y metabolismo).

Los estudios con volumetría en regiones occipitales de pacientes con enfermedades con cuerpos de Lewy con y sin alucinaciones no muestran diferencias (99); mientras que los estudios de tomografía con emisión de positrones con 18-F-FDG han mostrado hipometabolismo en regiones occipito-temporales de asociación (100). En el presente estudio no se evaluaron regiones occipitales.

Por otra parte se han descrito alteraciones bioquímicas en los pacientes con EP y psicosis, particularmente con serotonina y acetilcolina. En el caso de los sistemas serotoninérgicos se ha documentado en estudios con autopsia una menor concentración de serotonina en el tallo cerebral de pacientes con EP y psicosis en comparación con aquellos sin psicosis (101) Adicionalmente se ha reportado una mejoría en los síntomas psicóticos en EP con el uso de medicamentos que reducen la actividad serotoninérgica (ondanserton, antipsicóticos de segunda generación) (102). Finalmente el papel del déficit colinérgico también debe

considerarse. Las alteraciones en acetilcolina están involucradas en la génesis de otros síntomas no motores como alteraciones del sueño y deterioro cognitivo, ambos a su vez considerados como factores de riesgo para desarrollar psicosis. Al parecer la psicosis en la EP también involucra una desregulación no solo del sistema dopaminérgico sino también del serotoninérgico y colinérgico. Los blancos elegidos para este proyecto no incluyeron áreas con predominio de estos neurotransmisores.

Las limitaciones del estudio incluyen en primer término el hecho de que no se logró obtener el estudio de espectroscopia en la totalidad de los controles pareados (EP sin psicosis) lo que evidentemente limita de forma dramática la interpretación de los resultados obtenidos. Lo mismo sucede en lo que respecta a la aplicación del inventario de Beck y el COGNISTAT: En cuanto a los estudios de polisomnografía estos no han sido realizados en todos los pacientes sin embargo se espera completar el estudio así como también realizar pruebas de identificación de olfato ya que recientemente se ha asociado a la hiposmia con el riesgo de desarrollar psicosis en pacientes con EP (103).

Otro punto es la falta de un instrumento clínico específico para psicosis; sin embargo considero que la utilización de dos instrumentos (TUHARS y UM-PDHQ) en conjunto con los criterios diagnósticos del NINDS permite la reproducibilidad para futuros estudios.

El hecho de que recientemente se haya establecido la importancia de patologías oftalmológicas en la fisiopatogenia de las alucinaciones visuales en pacientes con EP en conjunto con que más de la mitad de los pacientes con psicosis del presente estudio refirieron estos problemas hace deseable la inclusión de una valoración completa y estructurada por parte del servicio de neuro-oftalmología.

## **10. Conclusión**

La prevalencia de psicosis en la muestra de pacientes con enfermedad de Parkinson atendidos en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía fue de 13.9%, lo cual es consistente con las frecuencias publicadas internacionalmente aunque en el límite inferior.

Los factores asociados fueron los mismos que se han reportado e incluyen mayor edad, mayor tiempo de evolución y mayor severidad de la enfermedad.

En lo que se refiere a los hallazgos de espectroscopia por resonancia magnética se logró el cumplimiento parcial de los objetivos propuestos. No hubo diferencias significativas en las proporciones de NAA/Cr y Glu/ Cr en la muestra seleccionada; esto pudiera ir en relación al tamaño de muestra del grupos con EP sin psicosis. Otro punto a considerar es que el presente estudio evaluó estas regiones desde el punto de vista estructural; sin embargo no es posible excluir la posibilidad de que estas regiones estén involucradas de forma funcional. Finalmente, sería deseable que futuros estudios relacionados evalúen otras áreas que han sido involucradas como la corteza de asociación visual.

## 11. Referencias

1. Vand Den Eeden, SK, Tanner, CM, Bernstein, AL, et al. Incidence of Parkinson's Disease: variation by age, gender, and race/ethnicity. *Am J Epidemiol* 2003;157:1015-1022
2. Dorsey ER, Constantinescu R, Thompson JP, Biglan KM, Holloway RG, Kieburtz K, Marshall FJ, Ravina BM, Schifitto G, Siderowf A, Tanner CM. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology* 2007 Jan 30;68(5):384-6.
3. Klein C, Schlossmacher MG. Parkinson disease, 10 years after its genetic revolution. Multiple clues to a complex disorder. *Neurology*; 69: **Published online before print August 29, 2007.**
4. Braak H, Ghebremedhin E, Rüb U, Bratzke H, Del Tredici. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res.* 2004; 318:121-134.
5. Braak H, Bohl JR, Müller CM, Rüb U, de Vos RA, Del Tredici K. Stanley Fahn Lecture 2005: The staging procedure for the inclusion body pathology associated with sporadic Parkinson's disease reconsidered. *Mov Disord.* 2006 Dec; 21(12):2042-51.
6. Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira A. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol* 2006; 5: 235-45
7. Chen J. Anxiety, depression and psychosis in Parkinson's disease: unmet needs and treatment challenges. *Neurol Clin* 2004; 22:S63-S90.
8. Duguid J, De la Paz R, DeGroot J. Magnetic resonance imaging of the midbrain in Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 1986; 20(6): 744-747
9. Cruz J, Aminoff M, Meyerhoff D, Graham S, Weiner M. Magn Reson Imaging. 1997; 15(6): 619-24.
10. Ellis C, Lemmens G, Williams S, Simmons A, Dawson J, et al. Changes in putamen N-acetylaspartate and choline ratios in untreated and levodopa-treated Parkinson's disease. *Neurology* 1997; 49(2):438-44.
11. Summerfield C, Gómez-Ansón B, Tolosa E, Mercader J, Martí MJ, Pastor P, Junqué C. Dementia in Parkinson Disease: a proton magnetic resonance spectroscopy study. *Arch Neurol.* 2002; 59(9): 1415-20.
12. O'Neill J, Schuff N, Marks W, Feiwell R, Aminoff M, Weiner M. Quantitative 1-H Magnetic Resonance Spectroscopy and MRI of Parkinson's Disease. *Mov Disord.* 2002; 17(5): 917-27.
13. Zheng X, Zhu X, Ruan L, Zhang L, Yuan M, et al. MRS study on lentiform nucleus in idiopathic Parkinson's Disease with unilateral symptoms. *J Zhejiang Univ Sci* 2004. 5(2): 246-50
14. Camicioli R, Hanstock C, Bouchard T, Gee M, Fisher N, Martin W. Magnetic Resonance spectroscopic evidence for presupplementary motor area neuronal dysfunction in Parkinson's Disease. *Mov Disord* 2007; 22(3): 382-386.
15. Lucetti C, Del Dotto P, Gambaccini G, et al. Influences of dopaminergic treatment on motor cortex in Parkinson's Disease: a MRI/MRS study. *Mov Disord.* 2007; (Epub ahead of print)
16. Griffith H, Okonkwo O, O'Brien T, Hollander J. Reduced Brain Glutamate in patients with Parkinson's Disease. *NMR Biomed.* 2007; (Epub ahead of print)
17. Camicioli R, Moore M, Kinney A, Corbridge E, Glassberg K, Kaye J. Parkinson's Disease in associated with hippocampal atrophy. *Mov Disord.* 2003; 18(7): 784-790.
18. Junqué C, Ramírez Ruiz B, Tolosa E, Summerfield C, Martí MJ, Pastor P, et al. Amygdalar and Hippocampal MRI volumetric Reductions in Parkinson's Disease with Dementia.
19. Janzen J, van 't Ent D, Lemestra AW, Berendse HW, Barkhof F, Foncke EM. The pedunclopontine nucleus is related to visual hallucinations in Parkinson's disease: preliminary results of a voxel-based morphometry study. *J Neurol* 2011; Epub Ahead.
20. Poewe W. Psychosis in Parkinson's Disease. *Mov Disord.* 2003; 18(S6):S80-S87.
21. Papapetropoulos S. Psychotic symptoms in Parkinson's disease. *J Neurol.* 2005;252:752-764.
22. Saleem I, Hegeman R. A Reality Test: How well do we understand psychosis in Parkinson's disease?. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2004;16:1 .
23. Salter B, Anderson K, Weiner W. Psychosis in Parkinson's Disease: case studies. *Neurol Clin* 2006;24:363-369.
24. Fénelon G, Mahieux F, Huon R, Ziégler M. Hallucinations in Parkinson's Disease, prevalence, phenomenology and risk factors. *Brain* 2000; 123: 733-745.
25. Fénelon G, Soulas T, de Langavant LC, Trinkler I, Bachoud-Lévi AC. Feeling of presence in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; 82:1219-24



26. Mack J, Rabins P, Anderson K, Goldstein S, Grill S, Hirsch ES, et al. Prevalence of psychotic symptoms in a community-based Parkinson's disease sample. *Am J Geriatr Psychiatry* 2001; Epub ahead
27. Goetz CG, Stebbins GT, Ouyang B. Visual plus non visual hallucinations in Parkinson's disease: Development and evolution over 10 years. *Mov Disord* 2011; doi: 10.1001/nds.23835
28. Goetz C, Wu J, Curgian L, Leurgans S. Age-Related Influences on the Clinical Characteristics of New-Onset Hallucinations in Parkinson's disease Patients. *Mov Disord* 2006; 21(2):267-270.
29. Mittal M, Giron LT Jr. Elivs is back: musical hallucinations in a Parkinson disease patient. *South Med J* 2010; 103:837-41
30. Ergün U, Bozbas A, Akin U, Inan L. Musical hallucinations and Parkinson disease. *Neurologist* 2009; 15:150-2
31. Stefanis N, Bozi M, Christodoulou C, Douzenis A, Gasparinos G, Stamboulis E, et al. Parkinsonism *Relat Disord* 2010; 16:550-2
32. Kölle M, Lepping P, Kassubek J, Schönfeldt-Lecuona C, Freudenmann RW. Delusional infestation induced by piribedil add-on in Parkinson's disease. *Pharmacopsychiatry* 2010; 43:240-2
33. Holroyd S, Currie L, Wooten GF. Prospective study of hallucinations and delusions in Parkinson's Disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70: 734-738.
34. Papapetropoulos S, Mash DC. Psychotic symptoms in Parkinson's disease: From description to etiology. *J Neurol* 2005; 252:753-64.
35. Harding A, Broe G, Halliday G. Visual hallucinations in Lewy body disease relate to Lewy bodies in the temporal lobe. *Brain*. 2002; 125:391-403.
36. Harding A, Stimson E, Henderson J, Halliday G. Clinical correlates of selective pathology in the amygdale of patients with Parkinson's disease. *Brain*. 2002; 125: 2431-2445.
37. Diederich N, Goetz C, Stebbins G. Repeated visual hallucinations in Parkinson's Disease as Disturbed external/internal perceptions: Focused Review and a New integrative model. *Mov Disord*. 2005; 20(2): 130-140.
38. Llebaria G, Pagonbarraga J, Martínez-Corral M, García-Sánchez C, Pascual-Sedano B, Gironelli A, et al. Neuropsychological correlates of mild to severe hallucinations in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010; 25: 2785-91
39. Barnes J, David AS. Visual hallucinations in Parkinson's Disease: a review and phenomenological survey. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70: 727-733.
40. Rodríguez-Violante M, Cervantes-Arriaga A, Villar-Velarde A, Corona T. Relationship between the type and side of motor symptoms with the prevalence of non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Neurologia* 2011; 26: 319-24.
41. Manni R, Terzaghi M, Ratti PL, Repetto A, Zangaglia R, Pacchetti C. Hallucinations and REM sleep behaviour disorder in Parkinson's disease: dream imagery intrusions and other hypotheses. *Conscious Cogn* 2010; Epub Ahead.
42. Barnes J, Connelly V, Wiggs L, Boubert L, Maravick K. Sleep patterns in Parkinson's disease patients with visual hallucinations. *Int J Neurosci* 2010; 120:564-9
43. Goetz CG, Ouyang B, Negron A, Stebbins GT. Hallucinations and sleep disorders in PD: ten-year prospective longitudinal study. *Neurology* 2010; 75:1773-9
44. Ramírez-Ruíz B, Junqué C, Martí MJ, Valldeoriola F, Tolosa E. Neuropsychological deficits in Parkinson's Disease patients with visual hallucinations. *Mov Disord*. 2006; 21: 1483-1487.
45. Santangelo G, Trojano L, Vitale C, Ianniciello M, Amboni M, Grossi D, Barone P. A Neuropsychological Longitudinal Study in Parkinson's Patients with and without hallucinations. *Mov Disord*. 2007; 22: 2418-2425.
46. Bronnick K, Emre M, Tekin S, HAugen SB, Aarsland D. Cognitive correlates of visual hallucinations in dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011; 26:824-9.
47. Katzen H, Myerson C, Papapetropoulos S, Nahab F, Gallo B, Levin B. Multi-modal hallucinations and cognitive function in Parkinson's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2010; 30:51-6
48. Archibald NK, Clarke MP, Mosimann UP, Burn DJ. Visual symptoms in Parkinson's disease and Parkinson's disease dementia. *Mov Disord* 2011; doi 10.1002/nds.23891
49. Armstrong RA. Visual symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsons Dis* 2011; doi: 908306
50. Barnes J, Boubert L. Visual memory errors in Parkinson's disease patient with visual hallucinations. *Int J Neurosci* 2011; 121:159-54

51. Cardoso ED, Fregni F, Maia FM, Melo LM, Sato JR, Cruz Ac Jr, Bianchi ET, et al. *Mov Disord* 2010; 25:1590-6
52. Ibarretxe-Bilabo N, Ramírez-Ruiz B, Junque C, Marti MJ, Valldeoriola F, Bargallo N, et al. Differential progression of brain atrophy in Parkinson's disease with and without visual hallucinations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81:650-7
53. Shine JM, Halliday GM, Naismith SL, Lewis SJ. Visual misperceptions and hallucinations in Parkinson's disease: Dysfunction of attentional control networks. *Mov Disord* 2011; 10.1002/mds.23896
54. Ibarretxe-Bilbao N, Junque C, Marti MJ, Tolosa E. Cerebral basis of visual hallucinations in Parkinson's disease: Structural and functional MRI Studies. *J Neurol Sci* 2011; 310:79-81.
55. Factor SA, Feustel PJ, Friedman JH, Comella CL, Goetz CG, Kurlan R, Parsa M, Pfeiffer R; Parkinson Study Group. Longitudinal outcome of Parkinson's disease patients with psychosis. *Neurology*. 2003 Jun 10;60(11):1756-61
56. De Maingreville A, Fénelon G, Mahieux F. Hallucinations in Parkinson's Disease: A Follow-up study. *Mov Disord*. 2005;20(2): 217-7.
57. Morgante L, Colosimo C, Antonini A, Marconi R, Meco G, Pederzoli FE, et al. Psychosis associated to Parkinson's disease in the early stages: relevance of cognitive decline and depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011: Epub Ahead
58. Koerts J, Borg MA, Meppelink AM, Leenders KL, van Beilen M, van Laar T. Attentional and perceptual impairments in Parkinson's disease with visual hallucinations. *Parkinsonism Relat Disord* 2010; 16:270-4
59. Gallagher DA, Parkkinen L, O'Sullivan SS, Spratt A, Shah A, Davey CC, et al. Testing an aetiological model of visual hallucinations in Parkinson's disease. *Brain* 2011;Epub Ahead
60. Goetz C, Burke P, Leurgans S, Berry-Kravis E, Blasucci L ,et al Genetic Variation Analysis in Parkinson Disease Patients With and Without Hallucinations. *Arc Neurol* 2001; 58:209-213.
61. Feldman B, Chapman J, Korczyn AD. Apolipoprotein ε4 advances appearance of psychosis in patients with Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 2006; 113:14-17.
62. Goldman J, Goetz C, Berry-Kravis E, Leurgans S, Zhou L. Genetic Polymorphisms in Parkinson Disease Subjects with and without Hallucinations. *Arch Neurol* 2004; 61: 1280-1284.
63. Tomiyama H, Li Y, Funayama M, et al. Clinicogenetic Study of Mutations in LRRK2 Exon 41 in Parkinson's Disease Patients From 18 Countries. *Mov Disord* 2006; 21(8): 1102-1108.
64. Kiferle L, Ceravolo R, Petrozzi L, et al. Visual Hallucinations in Parkinson's disease are not influenced by polymorphisms of serotonin 5-HT<sub>2A</sub> receptor and transporter genes. *Neuroscience Letters* 2007; 422: 228-231.
65. Mehler-Wex C, Riederer P, Gerlach M. Dopaminergic dysbalance indistinct basal ganglia neurocircuits: implications for the pathophysiology of Parkinson's disease, schizophrenia and attention deficit hyperactivity disorder. *Neurotox Res*. 2006; 10(3-4): 167-79.
66. Fénelon G, Mahieux F, Huon R, Ziegler M. Hallucinations in Parkinson's disease. *Brain*. 2000; 123: 733-745.
67. Goetz C, Fan W, Leurgans S, Bernard B, Stebbins G. The Malignant course of "benign hallucinations" in Parkinson's disease. *Arc Neurol* 2006; 63: 713-716.
68. Georgiev D, Danieli A, Oceppek L, Novak D, Zupancic-Kriznar N, Trost M, et al. Othello syndrome in patients with Parkinson's disease. *Psychiatr Danub* 2010; 22:94-8
69. Ravina B, Marder K, Fernandez H, Friedman, J et al. Diagnostic Criteria for Psychosis in Parkinson's Disease: Report of an NINDS, NMH Work group. *Mov Disord*. 2007; 22(8): 1061-1068.
70. Fénelon G, Soulas T, Zenasni F, de Langavant LC. The changing face of Parkinson's disease-associated psychosis: a cross-sectional study based on the new NINDS-NIMH criteria. *Mov Disord* 2010; 25:763-6
71. Nagano A, Washimi Y, Arahata Y, et al. Visual hallucination in Parkinson's disease with FDG PET. *Mov Disord* 2004; 19(7): 801-806
72. Matsui H, Nishinaka K, Oda M, et al. Hypoperfusion of the Visual pathway in Parkinsonian patients with visual hallucinations. *Mov Disord* 2006; 21(12): 2140-2144.
73. Matsui H, Nishinaka K, Oda M, et al. Hypoperfusion of the Auditory and Prefrontal Cortices in Parkinsonian patients with verbal hallucinations. *Mov Disord* 2006; 21(12): 2165-2169
74. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinic-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55:181-4

75. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 1967; 17:427-442.
76. Fahn S, Elton RL, UPDRS Development Committee. Unified Parkinson's Disease Rating Scale. En: Fahn S, Marsden CD, Calne DB, Goldstein M, eds. *Recent Developments in Parkinson's Disease*. Florham Park, NJ: Macmillan; 1987:153-163, 293-304.
77. Martínez-Martín P, Gil-Nagel A, García L; et al. Unified Parkinson's Disease Rating Scale characteristics and structure. The Cooperative Multicentric Study. *Mov Disord*. 1994; 9:76-83
78. Schrag, Anette, Paolo Barone, Richard G. Brown, Albert F. G. Leentjens, and William M. McDonald. "Depression Rating Scales in Parkinson's Disease: Critique and Recommendations." *Movement Disorders* 29 Mar. 2007: 1077-92. Web. 13 Oct. 2010.
79. Lancu I, Olmer A. The minimal state examination--an up-to-date review. *Harefuah* 2006; 145(9):687-90.
80. Tombaugh TN, McIntyre NJ. The mini-mental state examination: a comprehensive review. *J Am Geriatr Soc*. 1992;40(9):922-35
81. Hoops S, Nazem S, Siderowf AD, et al. Validity of the MoCA and MMSE in the detection of MCI and dementia in Parkinson disease. *Neurology* 2009;73:1738-45.
82. Mitrushina M, Satz P. Utility of mini-mental state examination in assessing cognition in the elderly. *Aging (Milano)*. 1994; 6(6):427-32.
83. Fernández H, Aarsland D, Fénelon G, Friedman J, Marsh L, et al. Scales to assess psychosis in Parkinson's disease: Critique and recommendations. *Mov Disord* 2008; 23:484-500
84. Norman RM, Malla AK, Cortese L, Diaz F. A study of the interrelationship between and comparative interrater reliability of the SAPS, SANS and PANSS. *Schizophr Res* 1996; 19:73-85
85. Muller MJ, Rossbach W, Davids E, Wetzel H, Benkert O. Evaluation of standardized training for the positive and negative syndrome scale (PANSS). *Nervenarzt* 2000; 71: 195-204
86. Virués-Ortega J, Rodríguez-Blázquez C, Micheli F, Carod-Artal FJ, Serrano-Dueñas M, Martínez-Martín P. Cross-cultural evaluation of the modified Parkinson Psychosis Rating Scale across disease stages. *Mov Disord* 2010; 25:1391-8
87. Goetz CG. Scales to evaluate psychosis in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2009; 15 (Suppl 3):S38-41
88. Wada-Isoe K, Ohta K, Imamura K, et al. Assessment of hallucinations in Parkinson's disease using a novel scale. *Acta Neurol Scand* 2008; 117:35-40.
89. Papapetropoulos S, Katzen H, Schrag A, Singer C, Scanlon BK, Nation B, et al. A questionnaire-based (UM-PDHQ) study of hallucinations in Parkinson's disease. *BMC Neurol* 2008; 8:21.
90. Cervantes-Arriaga A, Rodríguez-Violante M, Villar-Velarde A, Corona T. Cálculo de unidades de equivalencia de levopa en la enfermedad de Parkinson. *Arch Neurocienc* 2009;14:116-9
91. Lin Y, Zhang YP, Xiao ZW, Li H, Shen ZW, Chen XK, et al. Quantification of brain creatine concentrations using PRESS sequence and LCModel: comparison with HPCL method. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2006; 1:1928-31
92. Provencher SW. Automatic quantitation of localized in vivo 1H spectra with LCModel. *NMR* 2001; 14:260-4.
93. López M, Guerrero J, Yescas P, Boll MC, Familiar I, Ochoa A, et al. Apolipoprotein E 4 allele is associated with Parkinson disease in a Mexican mestizo population. *Mov Disord* 2007; 22:417-20
94. De la Fuente-Fernández R, Nuñez MA, López E. The apolipoprotein E epsilon 4 allele increases the risk of drug-induced hallucinations in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 1999; 22:226-30
95. Camicioli R, Rajput A, Rajput M, et al. Apolipoprotein E epsilon 4 and catechol-O-methyltransferase alleles in autopsy-proven Parkinson's disease: relationship to dementia and hallucinations. *Mov Disord* 2005; 20:989-94.
96. Gallegos-Arreola MP, Figuera LE, Ortiz GG, et al. Apolipoprotein E genotypes in Mexican patients with Parkinson's disease. *Dis Markers* 2009; 27:225-30.
97. Aceves D, Ruiz B, Nuño P, et al. Heterogeneity of apolipoprotein E polymorphism in different Mexican populations. *Hum Biol* 2006; 78:65-75.
98. Factor SA, Steensland NK, Higgins DS, Molho ES, Kay DM, et al. Disease-related and genetic correlates of psychotic symptoms in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011; 26:2190-5.
99. Middelkoop HA, van der Flier WM, Burton EJ, et al. Dementia with Lewy bodies and AD are not associated with occipital lobe atrophy on MRI. *Neurology* 2001; 57:2117-20

100. Pernecky R, Drzezga A, Boecker H, et al. Cerebral metabolic dysfunction in patients with dementia with lewy bodies and visual hallucinations. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008; 25:531-8
101. Birkmayer W, Riederer P. Responsibility of extrastriatal areas for the appearance of psychotic symptoms. *J Neural Transm* 1975; 37:175-82.
102. Zoldan J, Friedberg G, Livneh M. Psychosis in advanced Parkinson's disease: treatment with ondansetron, a 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonist. *Neurology* 1995; 45:1305-8.
103. Morley JF, Weintraub D, Mamikonyan E, Moberg PJ, et al. *Mov Disord* 2011; 26:2051-7.