

Evaluación y tratamiento de la depresión, la psicosis y la demencia en la enfermedad de Parkinson (revisión basada en la evidencia)

Informe del Quality Standards Subcommittee de la American Academy of Neurology

J. M. Miyasaki, MD; K. Shannon, MD; V. Voon, MD; B. Ravina, MD, MSCE; G. Kleiner-Fisman, MD;
K. Anderson, MD; L. M. Shulman, MD; G. Gronseth, MD, y W. J. Weiner, MD

Resumen – Objetivo: Emitir recomendaciones apoyadas en evidencias para pacientes con enfermedad de Parkinson (EP) que tienen demencia, depresión y psicosis, de acuerdo con estas preguntas: 1) ¿Cuáles son los instrumentos eficaces para detectar la depresión, la demencia y la psicosis en la EP?; 2) ¿Cuáles son los tratamientos eficaces de la depresión y la psicosis en la EP?; y 3) ¿Cuáles son los tratamientos eficaces de la demencia causada por EP o de la demencia con cuerpos de Lewy (DCL)? **Métodos:** Una comisión de multiespecialistas compuesta por nueve personas valoró las evidencias existentes a partir de una revisión estructurada de la bibliografía sirviéndose de MEDLINE y de la Cochrane Database of Health and Psychosocial Instruments entre 1966 y 2004. Los integrantes del panel también identificaron otros artículos. **Resultados:** Para la detección de la depresión en la EP se debe emplear el Beck Depression Inventory-I, la Hamilton Depression Rating Scale y la Montgomery Asberg Depression Rating Scale (Nivel B). Para la detección de la demencia en la EP se debe emplear el Mini-Mental State Examination y el Cambridge Cognitive Examination (Nivel B). Para tratar la depresión en la EP sin demencia se puede tener en cuenta la amitriptilina (Nivel C). Para la psicosis en la EP se puede tener en cuenta la clozapina (Nivel B) y la quetiapina (Nivel C), pero no se debe tener en cuenta la olanzapina (Nivel B). Para la demencia en la EP se debe tener en cuenta el donepezilo o la rivastigmina (Nivel B), y esta última también para la DCL (Nivel B). **Conclusiones:** Existen instrumentos de detección de la depresión y la demencia en pacientes con EP, pero se necesitan otros instrumentos validados más específicos. No existen instrumentos validados de uso generalizado para la detección de la psicosis en la EP, si bien la clozapina la trata con éxito. Los inhibidores de la colinesterasa son eficaces para la demencia en la EP pero las mejorías son modestas y puede que se presenten efectos secundarios sobre la motricidad.

NEUROLOGY 2006;66:996–1002

Declaración de objetivos. El Quality Standards Subcommittee (QSS) elabora criterios médicos científicamente racionales y clínicamente adecuados para la orientación de la práctica de la neurología. Este artículo comenta los tratamientos para el manejo de pacientes con enfermedad de Parkinson (EP) que también padecen depresión, psicosis y demencia. Las recomendaciones que damos se centran en las necesidades de los neurólogos y otros médicos que atienden a personas con EP, pacientes y cuidadores, instituciones que financian investigaciones e investigadores de los trastornos del movimiento.

Esta guía proporciona respuestas a las preguntas siguientes:

1. ¿Cuáles son los instrumentos más adecuados para detectar la depresión, la psicosis y la demencia en la EP?

2. ¿Cuáles son los mejores tratamientos de la depresión y la psicosis en la EP?
3. ¿Cuál es el tratamiento más eficaz de la demencia causada por EP o de la demencia con cuerpos de Lewy (DCL)?

Antecedentes y justificación. La EP es la enfermedad neurodegenerativa que ocupa el segundo lugar en frecuencia¹. Se caracteriza fundamentalmente por los signos tales como bradicinesia, rigidez, temblor en reposo y anomalías del equilibrio, la postura y la marcha y en la mayor parte de los pacientes su etiología sigue siendo desconocida². Los síntomas no motores de la EP, característica intrínseca de la enfermedad cada vez más reconocidos, pueden afectar tres campos: el autónomo, el neuropsiquiátrico y el sensorial, incluyendo el dolor². La prevalencia de estos síntomas no motores es alta. Como ejemplo, un estudio sobre

University of Toronto (J. M. M.), Canadá; Rush University Medical Center (K.S.), Chicago, Illinois, Estados Unidos; National Institutes of Health (V. V.), Bethesda, Maryland, Estados Unidos; University of Rochester (B. R.), Rochester, Nueva York, Estados Unidos; University of Pennsylvania (G. K-F.), Filadelfia, Pennsylvania, Estados Unidos; University of Maryland (K. A., L. M. S., W. J. W.), Baltimore, Maryland, Estados Unidos, y University of Kansas (G. G.), Kansas City, Kansas, Estados Unidos.

99 pacientes con EP que aplicó cuestionarios validados para los síntomas no motores, entre ellos la ansiedad, la depresión, las alteraciones sensitivas, la fatiga o los problemas de sueño, reveló que el 88 % de los pacientes experimentaban al menos un síntoma no motor y que el 11 % tenían cinco de esos síntomas³. Al mejorar el tratamiento de los síntomas motores, actualmente también es evidente que las características no motoras de la EP, como demencia, depresión y psicosis, pueden producir una incapacidad importante^{2,4}. Sin embargo, a pesar de la alta prevalencia y la incapacidad asociada de los síntomas no motores de la EP, el reconocimiento de estas importantes características clínicas por parte de los médicos es bajo⁵. Es más, muchos síntomas de la EP se superponen con las características de la depresión y la demencia, entre ellos los síntomas de introversión, falta de motivación, disminución de las reacciones emocionales, reducción de la actividad física o bradifrenia, con lo que la identificación de estos trastornos conductuales y cognitivos se vuelve confusa. Hay que decir que no existen criterios validados en cuanto a depresión, psicosis y demencia en la EP. De aquí que sea necesaria la identificación de instrumentos clínicos de detección y diagnóstico de la depresión, la psicosis y el deterioro cognitivo validados concretamente entre la población con EP.

En este artículo, en el apartado de los estudios de validación nos centraremos en la exactitud diagnóstica de las determinaciones que son específicas para los trastornos de la conducta y la demencia en la EP. Muy poco es lo que se conoce sobre los mecanismos que sustentan los síntomas no motores y que puede que se relacionen con anomalías de las vías dopaminérgica, serotoninérgica, adrenérgica, colinérgica y otras vías peptidérgicas^{6,9}. Esta fisiopatología tan compleja es reflejo de la resistencia de los síntomas no motores a las estrategias de sustitución de dopamina. Por lo tanto, es necesario emplear tratamientos específicos para las complicaciones autónomas, conductuales y cognitivas.

El cúmulo de las evidencias indica que los síntomas conductuales en la EP pueden ser fisiopatológicamente diferentes de los que se observan en la población en general. Por ejemplo, diversas evidencias indican que la depresión en la EP puede estar relacionada con la patología subyacente de la EP misma y no con vulnerabilidades psiquiátricas y asociaciones psicosociales en general. Esto da a entender que quizá no sea suficiente fiarse de la literatura sobre los tratamientos psiquiátricos de la población general y que para la EP se necesitan estudios sobre tratamientos específicos.

La etiología de la demencia en la EP no está clara. No se sabe si se trata de una entidad categórica diferente de la DCL o si existe dentro de un espectro. A los efectos de este artículo hablaremos de los tratamientos de ambas entidades, suponiendo que su fisiopatología subyacente es similar¹⁰.

En todo este artículo empleamos el término «depresión» para referirnos a la depresión mayor, a menos que especifiquemos otra cosa; no existen estudios de

validación ni de tratamiento que investiguen formas de depresión como la distimia o la depresión menor.

Este artículo revisa las evidencias existentes que evalúan los instrumentos de detección diagnóstica y los tratamientos más eficaces para la demencia, la depresión y la psicosis en la EP.

Descripción del procedimiento analítico. El QSS de la American Academy of Neurology (AAN) reunió a un grupo de seis especialistas con vasta experiencia en trastornos del movimiento, dos psiquiatras y un neurólogo con experiencia en metodologías. Para revisar la bibliografía se investigó en las siguientes bases de datos: MEDLINE, EMBASE, CINAHL y la Cochrane Database of Systematic Reviews and Health and Psychology Instruments entre 1966 y 2004. A ésta siguió una investigación secundaria que utilizó la bibliografía citada en los artículos escogidos y los conocimientos del panel de expertos. Dos autores revisaron cada resumen para verificar la pertinencia de su tema. Dos autores revisaron cada artículo completo para clasificar el grado de comprobación científica (clases I a IV) (apéndices E-1 y E-2 en la página web de *Neurology*, www.neurology.org). En caso de desacuerdo, todo el panel revisaba el artículo y el grado de comprobación científica se decidía por consenso. El grupo revisó todos los artículos citados en las evidencias encontradas a continuación. Si uno de los especialistas era uno de los autores de algún artículo, al menos otros dos revisaban ese artículo. Se revelaron los conflictos de intereses de acuerdo con las directrices de la AAN. Ésta apoyó las reuniones del grupo y éste recibió una subvención de la Michael J. Fox Foundation. Los especialistas no recibieron compensación económica alguna.

Descripción de la revisión bibliográfica. *Términos de la búsqueda.* Escala de la psicosis O escala de la depresión O diagnóstico de la psicosis O diagnóstico de la depresión O tratamiento de la psicosis O tratamiento de la depresión O tratamiento cognitivo O diagnóstico de la demencia O psicosis O alucinaciones O psicótico O delirio O depresión O trastorno depresivo O trastorno de ajuste O tratamiento con fármacos experimentales O tratamiento de la demencia Y enfermedad de Parkinson O enfermedad difusa de cuerpos de Lewy O demencia con cuerpos de Lewy.

Criterios de inclusión y exclusión. Por lo que se refiere a las escalas de la depresión y el tratamiento de ésta, el criterio de referencia fue el del Diagnostic and Statistical Manual (DSM). Se aplicaron los criterios del DSM-IV en cuanto a la depresión mayor a menos que se especificase otra cosa en el estudio revisado. Se aceptaron diversos criterios de diagnóstico de la EP. No se tomaron en cuenta los estudios de Clase IV si se disponía de estudios de Clase III. Del mismo modo, no se tomaron en cuenta los estudios de Clase III si se disponía de estudios de Clase II. Se incluyeron todos los estudios de Clases I y II.

Instrumentos para la detección de la depresión. La búsqueda identificó 37 artículos de los que se rechazaron 34 por los siguientes motivos: 31 no exami-

naban la exactitud del diagnóstico y en tres los pacientes no tenían EP. Se aceptaron tres artículos (Clase I, Clase II).

Tratamiento farmacológico de la depresión. La búsqueda identificó 31 artículos, de los que se rechazaron 20 porque las poblaciones estudiadas no eran pacientes de EP con depresión. Se excluyeron dos porque no eran ensayos aleatorizados y controlados. Se revisaron nueve artículos. Se identificaron 27 artículos más, 19 de los cuales ya se habían identificado por medio de la bibliografía de Cochrane. De los 36 artículos revisados, se rechazaron 30 porque eran de Clase IV. Se aceptaron seis que eran de Clases I, II y III.

Tratamiento no farmacológico de la depresión. La búsqueda identificó seis artículos: uno de Clase II y cinco de Clase IV debido a un alto riesgo de sesgo. No se consideraron los artículos de Clase IV se aceptó un artículo de Clase II.

Instrumentos de detección de la psicosis. La búsqueda identificó 31 artículos; 18 de ellos no examinaban la exactitud del diagnóstico y 12 no incluían a pacientes con EP. Se aceptó un artículo de Clase IV.

Tratamiento de la psicosis. La búsqueda identificó 63 artículos. Se rechazaron 25 porque los pacientes no tenían EP y otros 15 porque los artículos no se referían al tratamiento de la psicosis. Se revisaron exhaustivamente 23 artículos y se rechazaron 11 porque eran de Clases III o IV. Tres de ellos no incluían a pacientes con EP, otros tres se excluyeron porque eran artículos de revisión y uno porque era un estudio epidemiológico. Se aceptaron cuatro artículos de Clases I y II.

Instrumentos de detección cognitiva en la EP. Se identificaron 24 estudios. Se rechazaron 10 porque no examinaban la exactitud del diagnóstico y uno porque no incluía a pacientes con demencia. Trece artículos se revisaron exhaustivamente; cinco de ellos no examinaban la exactitud del diagnóstico y uno no incluía pacientes con demencia. Se aceptaron dos artículos (Clases I, III).

Tratamiento cognitivo en la EP o la demencia con cuerpos de Lewy. La búsqueda identificó 331 artículos. Se excluyeron un total de 146 porque no incluían pacientes con EP y otros 115 porque no se trataba de estudios aleatorizados y controlados. Cuarenta y ocho no examinaban el tratamiento de la demencia. Se revisaron exhaustivamente 22; luego los especialistas identificaron y revisaron otro artículo. Diez de ellos eran de Clases III o IV. Cinco quedaron excluidos porque eran artículos de revisión y otros dos porque incluían a pacientes con EP sin demencia o bien los criterios de la demencia no estaban bien definidos. Tres de ellos no incluían el tratamiento cognitivo en la EP. Se aceptaron tres artículos de Clase II.

Análisis de las evidencias. *1a pregunta: En los pacientes con EP, ¿cuáles son los instrumentos más exactos para la detección de la depresión?* **Evidencia:** Un estudio de Clase I y dos de Clase II compararon la exactitud de los instrumentos de detección de la depresión con un patrón de referencia independiente de acuerdo con los criterios del DSM¹¹⁻¹³. Estos estudios

informaban de los resultados del Beck Depression Inventory (BDI)¹¹, que es un cuestionario para responder en solitario (21 preguntas, intervalo 0-63), la Hamilton Depression Rating Scale (HDRS-17) (17 preguntas, intervalo 0-52)^{12,13} y la Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS) (10 preguntas, intervalo 0-60)¹². Tanto la HDRS-17 como la MADRS necesitan un administrador altamente entrenado y cada uno de ellos exige de 15 a 25 minutos para responder. No se identificó ningún estudio que examinase la exactitud de diagnóstico de la Geriatric Depression Scale, la Hospital Anxiety and Depression Scale o la Zung Self-Rating Depression Scale.

Los tres estudios fueron de diseño prospectivo y de cohortes. Uno de ellos usó un método de enmascaramiento doble (Clase I)¹¹, a diferencia de los otros dos (Clase II)^{12,13}. Los autores informaban de diversos valores de corte y sus sensibilidades y especificidades correspondientes por cada herramienta de detección. A los efectos de este artículo, escogimos el valor de corte que proporcionaba la exactitud de diagnóstico más alta de la depresión mayor (las mejores especificidad y sensibilidad). Con respecto al BDI-I, una puntuación de más de 13 indicaba depresión con una sensibilidad del 67 % (intervalo de confianza [IC] del 95 %, 39 a 84) y una especificidad del 88 % (IC del 95 %, 75 a 95). En la HDRS-17 (resultados combinados de dos estudios), una puntuación de más de 13 indicaba depresión con una sensibilidad del 83 % (IC del 95 %, 67 a 92) y una especificidad del 95 % (IC del 95 %, 89 a 98). Por lo que se refiere a la MADRS, el valor de corte fue de más de 14 como indicativo de depresión, con una sensibilidad del 88 % (IC del 95 %, 64 a 97) y una especificidad del 89 % (IC del 95 %, 77 a 95). Aun cuando estos datos indican que la HDRS-17 y la MADRS son superiores al BDI, los estudios no tenían la potencia suficiente para determinar su superioridad. Además, el BDI se administra con más facilidad y requiere como máximo 10 minutos.

Conclusiones. En pacientes con EP, el BDI (un estudio de Clase I) y la HDRS (dos estudios de Clase II) probablemente son útiles para detectar depresión asociada a la EP. De acuerdo con un estudio de Clase II, posiblemente la MADRS también sea útil con ese propósito. Según las evidencias disponibles, no podemos recomendar más una prueba de detección que las otras.

Las evidencias son insuficientes para apoyar o desaconsejar la utilidad de otras escalas clasificatorias para la depresión en la EP (Nivel U) (apéndice E-3).

Recomendación. Para detectar la depresión en la EP se puede tener en cuenta el BDI-I y la HDRS (Nivel B). La MADRS puede ser útil para la detección de la depresión asociada a la EP (Nivel C).

Pregunta 1b: En los pacientes con EP, ¿cuáles son los instrumentos más exactos para detectar una psicosis?

Evidencia. No existe un criterio de referencia para el diagnóstico de la psicosis en la EP. Hubo un estudio de Clase IV¹⁴ en el que se administró a 29 pacientes con EP y psicosis una Parkinson Psychosis Rating Scale (PPRS) elaborada por un especialista y se comparó

con dos escalas que se validaron en la población general: la Brief Psychosis Rating Scale (BPRS) y la Nurses Observation Scale for Inpatient Evaluation (NOSIE-Psychotic). La PPRS mostró una buena fiabilidad entre clasificadores así como coherencia interna. Hubo una buena exactitud de diagnóstico entre la PPRS y la BPRS ($p < 0,01$) y entre la PPRS y la NOSIE-Psychotic ($p < 0,01$). No se incluyó en el estudio a pacientes con EP sin psicosis y, por lo tanto, no es posible determinar la especificidad de este instrumento de detección en la EP.

Conclusión. De acuerdo con un estudio de Clase IV, las evidencias son insuficientes para apoyar o desaconsejar la PPRS como instrumento de detección de la psicosis en la EP (Nivel U).

Recomendación. No hay recomendaciones.

Pregunta 1c: En los pacientes con EP, ¿cuáles son los instrumentos más exactos para detectar la demencia?

Evidencia. Hubo un estudio de Clase I¹⁵ y uno de Clase II¹⁶. En el primero se administró el Cambridge Cognitive Examination (CAMCog) y el Mini-Mental State Examination (MMSE) a 126 pacientes de más de 60 años tratados por EP de forma tanto extrahospitalaria como intrahospitalaria. El 44 % de esta población tenía demencia según los criterios del DSM-IV. Tanto el CAMCog como el MMSE tuvieron sensibilidades similares (95 y 98 %). Sin embargo, el CAMCog fue más específico (94 %) que el MMSE (77 %). El CAMCog incorpora todas las preguntas del MMSE y también cubre otros campos (orientación, concentración, expresión, memoria, pensamiento abstracto, dibujo, comprensión y redacción) y su administración, por un especialista con entrenamiento, exige aproximadamente 20 minutos.

Además de las escalas, se proponen procedimientos para la detección de la demencia en la EP. En un estudio de pacientes y controles por medio de electroencefalograma (EEG) (Clase III) de 10 pacientes con demencia en la EP y otros 10 sin ella, no se observó entre grupos ninguna diferencia significativa en la amplitud de las actividades delta (δ) y theta (θ)¹⁶.

Conclusión. Probablemente el MMSE y el CAMCog son útiles para la detección de pacientes con EP y demencia definida por el DSM (un estudio de Clase I). El MMSE es igual de sensible que el CAMCog y de administración más rápida, pero es menos específico.

De acuerdo con un estudio de Clase III, las evidencias son insuficientes para apoyar o desaconsejar el uso de un EEG como instrumento de detección de la demencia en la EP (Nivel U).

Recomendación. Se debe tener en cuenta el MMSE y el CAMCog como instrumentos de detección de la demencia en la EP (Nivel B).

Pregunta 2: En pacientes con EP, ¿cuál es el mejor tratamiento farmacológico de la depresión?

Evidencia. Se identificaron seis estudios: uno de Clase I¹⁷, dos de Clase II^{18,19} y tres de Clase III²⁰⁻²². Todos eran ensayos aleatorizados y controlados. Las intervenciones comprendían amitriptilina, nortriptilina, citalopram, fluoxetina, sertralina, pergolida, pramipexol y nefazodona. Tres de los estudios realizaron

comparación con placebo¹⁷⁻¹⁹. Uno de ellos comparó nefazodona con fluoxetina²²; uno, amitriptilina con fluoxetina²⁰; y otro, pramipexol con pergolida²¹. En cuatro estudios se definió la depresión por medio de los criterios del DMS. Un estudio²¹ aplicó los criterios de la depresión de la clasificación internacional de enfermedades (CIE)-10 y otro utilizó la escala especialmente diseñada por el autor¹⁸. En todos los estudios menos en uno, la gravedad de la depresión fue de leve a moderada, y en el estudio con amitriptilina, fue grave²⁰. Las mediciones de los resultados fueron variadas y comprendieron el BDI, el HAM-D, la MADRS, la Zung Self Rating Depression y una escala clasificatoria original²⁰.

Cinco de los seis estudios utilizaron una evaluación enmascarada de los resultados. El de nefazodona frente a fluoxetina empleó una evaluación independiente pero no enmascarada (Clase III)²². Tres estudios carecieron de ocultación de la asignación de los grupos de tratamiento (el intento de evitar el sesgo en la selección por medio de ocultar la secuencia de asignación hasta la distribución para que no se pudiese maniobrar para poner a un paciente en una asignación determinada, ya sea intencional o involuntariamente)²⁰⁻²², uno tuvo criterios de inclusión no normalizados¹⁹ y uno tuvo menos del 80 % de finalizaciones sin un análisis con intención de tratar²⁰. A pesar de la aleatorización, hubo diferencias que indujeron confusión en cuanto a la gravedad de la depresión entre grupos en el estudio de pramipexol frente a pergolida (Clase III)²¹. El seguimiento osciló entre las seis semanas y los 12 meses. El único estudio de Clase I de citalopram frente a placebo fue el que tuvo el seguimiento más corto, y para su evaluación aplicó el HAMD¹⁷.

En los estudios de citalopram y sertralina no se observó ningún efecto beneficioso importante^{17,19}. Sin embargo, ninguno de ellos tuvo la potencia suficiente para descartar un beneficio clínicamente importante. La fluoxetina y nefazodona se revelaron igualmente eficaces para la depresión, pero este estudio careció de un control con placebo y, en consecuencia, no se pudo decidir si alguno de ambos fármacos era eficaz²².

Según las mediciones que evalúan la depresión, los pacientes tratados con pramipexol mejoraron mucho más que los tratados con pergolida²¹. Pero hubo importantes diferencias en la gravedad de la depresión al inicio, lo cual introdujo un factor de confusión y afectó a estos resultados.

En el estudio que compara el tratamiento con amitriptilina o fluoxetina de pacientes gravemente deprimidos, los aleatorizados a amitriptilina mejoraron de manera significativa (cambio de 14 en el HAM-D), cosa que no ocurrió con los tratados con fluoxetina²⁰. Los índices de abandonos fueron mayores en el grupo de amitriptilina por culpa de los acontecimientos adversos.

En el estudio de nortriptilina, los autores notifican una mejoría significativa de la depresión en comparación con placebo¹⁸. No obstante, es imposible inferir de la publicación si esta diferencia tuvo significación estadística.

Conclusiones. De acuerdo con un estudio de Clase II, la amitriptilina posiblemente sea eficaz para

tratar la depresión asociada a la EP. No hay evidencias suficientes para afirmar o negar la eficacia de otros antidepresivos en el tratamiento de la depresión en la EP. Los efectos secundarios anticolinérgicos, especialmente problemáticos en el caso de los tricíclicos, constituyen una consideración importante entre la población con EP debido a las inquietudes que suscita el posible empeoramiento de su cognición, así como la posibilidad de que la hipotensión ortostática haga aumentar el riesgo de caídas.

Aunque la edad de aparición de la EP suele ser la adulta, merece destacarse que en 2004 la Food and Drug Administration (FDA) introdujo una modificación en el etiquetado de los fármacos que exigía una «advertencia de caja negra» que pusiera sobreaviso acerca del aumento del riesgo de ideas de suicidio y de suicidio efectivo en adolescentes y niños con todo tipo de antidepresivos.

Recomendaciones. Se puede considerar la amitriptilina para el tratamiento de la depresión asociada a la EP (Nivel C). Aunque la fuerza probatoria más alta está del lado de la amitriptilina, no constituye necesariamente la primera opción para el tratamiento de la depresión asociada a la EP. No hay evidencias suficientes para emitir recomendaciones con respecto a otros tratamientos de esta enfermedad. Que no exista bibliografía que demuestre claramente la eficacia de los antidepresivos tricíclicos no significa que esos fármacos carezcan de eficacia.

Pregunta 2b: En pacientes con EP y depresión, ¿cuáles son los mejores tratamientos no farmacológicos?

Evidencia. No se encontraron estudios publicados sobre la psicoterapia de la depresión asociada a la EP. El único estudio de Clase II aleatorizó a los pacientes a recibir estimulación magnética transcraneal (EMT) o fluoxetina²³. Los resultados se evaluaron a ciegas por medio del HAM-D. El porcentaje de finalización fue del 100 %. No se especificó una medición primaria de los resultados. Los dos grupos mejoraron, pero no hubo diferencias en cuanto a magnitud de la mejoría en los grupos de tratamiento. El estudio no tuvo la potencia suficiente para excluir una diferencia moderada de la eficacia entre los dos tratamientos. Además, debido a la ausencia de un comparador de placebo, no se puede determinar si alguna de las intervenciones fue eficaz. Debido a la debilidad del diseño de estos estudios, éste se redujo a evidencia de Clase III.

Con respecto a la terapia electroconvulsiva (TEC) sólo se dispuso de estudios de Clase IV, que no se analizaron más.

Conclusión. No hay evidencias suficientes para apoyar o desaconsejar la eficacia de la EMT (sólo Clase III) o la TEC (Clase IV) en el tratamiento de la depresión asociada a la EP (Nivel U).

Recomendaciones. No se emitieron recomendaciones.

Pregunta 2c. ¿Cuál es el mejor tratamiento para pacientes con EP y psicosis?

Evidencia. Hubo cuatro estudios aleatorizados, doble ciego y controlados (uno de Clase I²⁴ y tres de Clase II²⁵⁻²⁷). Uno de ellos comparó la clozapina y la que-

tiapina (Clase II²⁵). La psicosis se definió por medio de diversos criterios. Tres estudios estuvieron controlados con placebo.

Un estudio de Clase I demostró la superioridad de la clozapina en comparación con placebo por medio de la Clinical Global Impression Scale (CGI) ($p < 0,001$)²⁴. También demostró una mejoría en la Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) ($p = 0,002$) y en la Scale for Assessment of Positive Symptoms (SAPS) ($p = 0,01$). El parkinsonismo no empeoró y los temblores mejoraron. Un paciente hubo de abandonar por leucopenia.

Dos estudios de Clase II compararon la olanzapina con placebo^{26,27}. En ninguno de ellos se pudo mejorar la psicosis y los síntomas motores empeoraron.

Un estudio de 12 meses de Clase II fue aleatorizado, abierto y utilizó un calificador enmascarado. Once pacientes recibieron quetiapina y 12, clozapina²⁵. Los criterios de valoración fueron el cambio en la BPRS, el CGI, la Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) de la subpuntuación motora y la Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS). La BPRS mejoró en 9,1 puntos ($p < 0,001$) en cuanto a quetiapina y en 10,7 ($p < 0,001$) en cuanto a clozapina. En el CGI, quetiapina causó mejorías de 1,5 ($p < 0,001$) y clozapina de 1,9 ($p < 0,001$). La UPDRS motora empeoró en 1,6 puntos ($p = \text{NS}$) en quetiapina y mejoró en 2,1 en clozapina ($p < 0,005$). En la AIMS, la quetiapina causó una mejoría de 1,6 ($p < 0,05$) y clozapina de 1,8 ($p < 0,05$).

Conclusiones. En los pacientes con EP y psicosis, un estudio de Clase I y uno de Clase II demostraron que la clozapina probablemente es un tratamiento eficaz. La clozapina mejoró la psicosis y en algunos casos las funciones motoras al mismo tiempo.

Un estudio de Clase II demostró que la quetiapina posiblemente mejora la psicosis en la EP.

Dos estudios de Clase II demostraron que es probable que la olanzapina no mejore la psicosis y que empeore la función motora.

Existe la preocupación de que todos los antipsicóticos atípicos conlleven un pequeño aumento del riesgo de mortalidad, especialmente en pacientes ancianos con demencia tratados por trastornos de la conducta. No se tiene claro el mecanismo de aumento de la mortalidad. Esto debe estar equilibrado por la alta morbilidad asociada a la psicosis².

Recomendaciones. Debe tomarse en consideración lo clozapina en el caso de pacientes con EP y psicosis (Nivel B). Su uso se asocia a agranulocitosis, que puede ser mortal. Es necesario vigilar el recuento de los neutrófilos absolutos. Los requisitos para tal vigilancia pueden variar según los países.

En el caso de pacientes con EP y psicosis, puede pensarse en la quetiapina (Nivel C).

En el caso de pacientes con EP y psicosis, no se debe pensar de forma sistemática en la olanzapina (Nivel B).

Pregunta 3: ¿Cuál es el tratamiento más eficaz para la demencia en la EP o en la DCL?

Evidencia. Se identificó un estudio de Clase I²⁸. Se trataba de un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y transversal en 22 pacientes con EP y demencia. Cada período de tratamiento fue de 10 sema-

nas, separadas por un período de reposo farmacológico de seis semanas. Se administró donepezilo en dosis de 5 y 10 mg/día. La primera medición de la respuesta fue la AD Assessment Scale-Cognitive Subscale (ADAScog). Según esta subescala, el donepezilo no fue significativamente mejor que el placebo. Los criterios secundarios de valoración (MMSE y CGI) fueron significativamente mejores con donepezilo, y las puntuaciones en la UPDRS no se deterioraron con este fármaco.

Se identificaron cuatro estudios de Clase II²⁹⁻³². Todos ellos fueron aleatorizados y controlados con evaluaciones enmascaradas de los resultados y duraron entre 10 y 24 semanas. Tres de los estudios examinaron los inhibidores de la colinesterasa (donepezilo³⁰, rivastigmina^{29,31}). Uno de ellos analizó el piracetam, un compuesto cuyo mecanismo de acción resulta desconocido³². Estos estudios aplicaron los criterios del DSM para la demencia. Los criterios primarios de valoración fueron el cambio en el MMSE, la ADAScog, la AD Cooperative Study-Clinicians Global Impression of Change (ADCS-CGIC), la Clinicians Interview Based Impression of Change Plus Caregiver Input (CIBIC+) y una puntuación rápida con sistema de evaluación cognitiva informática. Sólo uno de los estudios se centró en pacientes con DCL³¹.

Cuando se comparó con placebo, el piracetam no mostró beneficios significativos en ninguna de las mediciones³². Si embargo, el estudio careció de la potencia suficiente para excluir algún moderado beneficio del piracetam.

Al comparar la rivastigmina ($n = 362$) con placebo ($n = 179$), la puntuación de la ADAScog aumentó en $2,1 \pm 8,2$ en el grupo del tratamiento, pero disminuyó en $0,7 \pm 7,5$ en el grupo de placebo ($p < 0,001$)²⁹. La cantidad de pacientes que se necesita tratar para apreciar alguna mejoría, según definición de la ADCS-CGIC, es de nueve. La cantidad que se necesita tratar para obtener una mejoría clínicamente significativa (moderada o importante) según la ADCS-CGIC es de 19. Los temblores aumentaron en el 10,2 frente al 3,9% ($p = 0,01$) en el grupo del tratamiento. Sesenta y dos pacientes (17,1%) que tomaban rivastigmina abandonaron por causa de acontecimientos adversos, como náuseas, vómitos y temblor. La cantidad que se necesita para apreciar el daño es de ocho; esto significa que ocho pacientes tienen que experimentar empeoramiento de su parkinsonismo valorado por la UPDRS por cada paciente que experimente una mejoría significativa, valorada por la ADCS-CGIC.

Se evaluó la rivastigmina en un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de 120 pacientes con DCL³¹, definida por las directrices de consenso de la DCL³³. El análisis con intención de tratar de la respuesta primaria (puntuación rápida con sistema de evaluación cognitiva informática) en la semana 20 reveló un beneficio en el grupo de tratamiento ($p = 0,048$). En la semana 20 no hubo mejoría significativa en el MMSE ni en el Clinical Global Change-Plus. En el estudio de diseño transversal de donepezilo ($n = 14$), el MMSE aumentó en 2,1 (desviación estándar [DE] 2,7) comparado con solamente 0,3 (DE 3,2)

del placebo ($p = 0,013$)²⁸. No se produjeron cambios en las puntuaciones de la subescala motora UPDRS. Dos pacientes abandonaron debido a los acontecimientos adversos. En el CIBIC+, la cantidad que se necesitó tratar para obtener alguna mejoría fue de cuatro, y para evaluar los daños, de siete.

Conclusión. En los pacientes con demencia por EP o DCL, la rivastigmina probablemente es eficaz en la mejoría de la función cognitiva. Sin embargo, la magnitud del beneficio es modesta y es posible que los temblores empeoren (dos estudios de Clase II).

En pacientes con demencia por EP, el donepezilo probablemente es eficaz en la mejoría de la función cognitiva. Sin embargo, la magnitud de los beneficios es modesta (un estudio de Clase I y uno de Clase II).

No hay evidencias suficientes para afirmar o negar la eficacia del piracetam (Nivel U).

Recomendaciones. Se puede considerar el donepezilo para el tratamiento de la demencia en la EP o de la DCL (Nivel B).

La rivastigmina se puede considerar para el tratamiento de la demencia en la EP o la DCL (Nivel B).

Recomendaciones para las investigaciones futuras. A pesar de los adelantos en los tratamientos que mejoran los síntomas motores de muchos pacientes, la EP sigue siendo una enfermedad progresiva con síntomas complejos, a largo plazo y no motores que a menudo pasan inadvertidos. A fin de identificar el impacto de la depresión, la psicosis y la demencia son necesarios los cuestionarios y las escalas clasificatorias validados para el diagnóstico.

Escala de clasificación de la depresión. Los estudios actuales que utilizan el Beck Depression Inventory, la Hamilton Scale for Depression y la Montgomery Asberg Depression Rating Scale no tienen la potencia suficiente para establecer su exactitud diagnóstica en esta población de pacientes. Otras escalas, como la Geriatric Depression Scale y la Zung Self-Rating Depression Scale no se evalúan formalmente en la EP. Se necesitan investigaciones futuras que determinen cuál es el mejor (sensible, específico, pero también práctico, para que los médicos puedan administrarlo rápidamente) instrumento para la detección de la depresión en pacientes con EP. No se han validado los criterios del DSM-IV para la depresión en la EP.

Instrumentos de detección de la psicosis. En la EP, la psicosis se caracteriza por alucinaciones visuales y delirios (muchas veces paranoides)³⁴. Los instrumentos de detección de la psicosis deben ser sensibles a las alucinaciones así como a otras características psicóticas, como son los delirios. Solamente uno de los estudios evaluó la PPRS¹⁵, que puede ser adecuada para los pacientes con EP¹⁵. Sin embargo, con el fin de determinar su especificidad, es necesario evaluar la PPRS en pacientes con EP psicóticos y no psicóticos. Los criterios del DSM-IV no se han validado en la EP.

Instrumentos de detección de la cognición. Los instrumentos detectores deben ser de administración fácil y rápida. El deterioro cognitivo en la EP se caracteriza por un menoscabo de la función ejecutiva, anoma-

lías visuales-espaciales, dificultades con la memoria y deficiencias del lenguaje³⁵. A una prueba de detección de la demencia en la EP se debe incorporar una escala adecuada que incluya de forma fiable la función ejecutiva (p. ej., el conjunto de evaluación frontal y otras pruebas prácticas de la función ejecutiva). Cuando se evalúan nuevas herramientas de detección, los criterios de DSM-IV para la demencia puede que no sean el criterio de referencia más adecuado para los pacientes con EP. Dichos criterios no se han validado para la EP. En estos pacientes puede ser difícil valorar deterioros en otros campos que no sean el de la memoria.

Tratamiento de la depresión. Existe una necesidad de realizar estudios aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo con un tamaño y una duración del seguimiento apropiados para la valoración de antidepresivos, psicoterapias y otros tratamientos somáticos, como la TEC y la EMT.

Tratamiento de la psicosis. Debido a la agranulocitosis, infrecuente pero posible, y a las inquietudes por el aumento de la mortalidad asociada a la clozapina, hay que identificar otros tratamientos para pacientes con EP y psicosis. Faltan estudios de Clase I que analicen la eficacia de la quetiapina. Para el tratamiento eficaz de la psicosis en la EP es necesario tener evidencias de la eficacia de los nuevos antipsicóticos sin los efectos de bloqueo de los dopaminérgicos.

Tratamiento de la demencia. Los beneficios cognitivos del donepezilo y la rivastigmina fueron reducidos en la demencia de la EP o en la DCL, y con la rivastigmina aumentaron los temblores. Por lo tanto, las investigaciones futuras tendrían que incluir más estudios de Clase I para valorar la importancia de los inhibidores de colinesterasa y otras medicaciones en el tratamiento de la demencia asociada a la EP. Hay que elaborar nuevos tratamientos que alivien los síntomas cognitivos sin empeorar el parkinsonismo.

Referencias bibliográficas

- Van 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.
- Factor S, Weiner W. Parkinson's disease. Diagnosis and clinical management. New York: Demos, 2002.
- Shulman LM, Taback RL, Bean J, Weiner WJ. Comorbidity of the nonmotor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2001;16:507-510.
- Weintraub D, Moberg PJ, Duda JE, Katz IR, Stern MB. Effect of psychiatric and other nonmotor symptoms on disability in Parkinson's disease. *J Am Geriatr Soc* 2004;52:784-788.
- Shulman LM, Taback RL, Rabinstein AA, Weiner WJ. Non-recognition of depression and other non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2002;8:193-197.
- Agid Y, Taquet H, Cesselin F, Epelbaum J, Javoy-Agud F. Neuropeptides and Parkinson's disease. *Prog Brain Res* 1986;66:107-116.
- Dubois B, Hauw JJ, Ruberg M, Serdaru M, Javoy-Agud F, Agid Y. [Dementia and Parkinson's disease: biochemical and anatomical correlation.] *Rev Neurol (Paris)* 1985;141:184-193.
- Pillon B, Dubois B, Cusimano G, Bonnet AM, Lhermitte F, Agid Y. Does cognitive impairment in Parkinson's disease result from nondopaminergic lesions? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989;52:201-206.
- Wakabayashi K, Takahashi H. Neuropathology of autonomic nervous system in Parkinson's disease. *Eur Neurol* 1997;38:2-7.
- Noe E, Marder K, Bell KL, Jacobs DM, Manly JJ, Stern Y. Comparison of dementia with Lewy bodies to Alzheimer's disease and Parkinson's disease with dementia. *Mov Disord* 2004;19:60-67.
- Leentjens AF, Verhey FR, Luijckx GJ, Troost J. The validity of the Beck Depression Inventory as a screening and diagnostic instrument for depression in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2000;15:1221-1224.
- Leentjens AF, Verhey FR, Lousberg R, Spitsbergen H, Wilmink FW. The validity of the Hamilton and Montgomery-Asberg depression rating scales as screening and diagnostic tools for depression in Parkinson's disease. *Int J Geriatric Psychiatry* 2000;15:644-649.
- Naarding P, Leentjens AF, van Kooten F, Verhey FR. Disease-specific properties of the Rating Scale for Depression in patients with stroke, Alzheimer's dementia, and Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2002;14:329-334.
- Friedberg G, Zoldan J, Weizman A, Melamed E. Parkinson Psychosis Rating Scale: a practical instrument for grading psychosis in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 1998;21:280-284.
- Hobson P, Meara J. The detection of dementia and cognitive impairment in a community population of elderly people with Parkinson's disease by use of the CAMCOG neuropsychological test. *Age Ageing* 1999;28:39-43.
- Neufeld MY, Blumen S, Aitkin I, Parmet Y, Korczyn AD. EEG frequency analysis in demented and nondemented parkinsonian patients. *Dementia* 1994;5:23-28.
- Wermuth L, Sorensen P, Timm S, et al. Depression in idiopathic Parkinson's disease treated with citalopram. *Nord J Psychiatry* 1998;52:163-169.
- Andersen J, Aabro E, Gulman N, Helmsted A, Pedersen H. Antidepressive treatment in Parkinson's disease. A controlled trial of the effect of nortriptyline in patients with Parkinson's disease treated with L-Dopa. *Acta Neurol Scand* 1980;62:210-219.
- Leentjens AF, Vreeling FW, Luijckx GJ, Verhey FR. SSRIs in the treatment of depression in Parkinson's disease. *Int J Geriatric Psychiatry* 2003;18:552-554.
- Serrano-Dueñas M. Dosis bajas de amitriptilina frente a dosis bajas de fluoxetina en el tratamiento de la depresión de enfermos con Parkinson. *Rev Neurol* 2002;35:1010-1014.
- Rektorova I, Rektor I, Bares M, et al. Pramipexole and pergolide in the treatment of depression in Parkinson's disease: a national multicentre prospective randomized study. *Eur J Neurol* 2003;10:399-406.
- Avilla A, Cardona X, Martín Baranera M, Maho P, Satre F, Bello J. Does nefazodone improve both depression and Parkinson disease? A pilot randomized trial. *J Clin Psychopharmacol* 2003;23:509-513.
- Fregni F, Santos CM, Myczkowski ML, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation is as effective as fluoxetine in the treatment of depression in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1171-1174.
- Parkinson Study Group. Low-dose clozapine for the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1999;340:757-763.
- Morgante L, Epifanio A, Spina E, et al. Quetiapine versus clozapine: a preliminary report of comparative effects on dopaminergic psychosis in patients with Parkinson's disease. *Neurosci* 2002;23:S89-90.
- Breier A, Sutton VK, Feldman PD, et al. Olanzapine in the treatment of dopaminergic-induced psychosis in patients with Parkinson's disease. *Biol Psychiatry* 2002;52:438-445.
- Ondo W, Levy JK, Vuong KD, Hunter C, Jankovic J. Olanzapine treatment for dopaminergic-induced hallucinations. *Mov Disord* 2002;17:1031-1035.
- Ravina B, Putt M, Siderowf A, et al. Donepezil for dementia in Parkinson's disease: a randomized, double-blind, placebo controlled, crossover study. *JNNP* 2006 (in press).
- Emre M, Aarsland D, Albanese A, et al. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2004;351:2509-2518.
- Aarsland D, Laake K, Larsen JP, Janvin C. Donepezil for cognitive impairment in Parkinson's disease: a randomised controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:708-712.
- McKeith I, Del Ser T, Spano P, et al. Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled international study. *Lancet* 2000;356:2031-2036.
- Sano M, Stern Y, Marder K, Mayeux R. A controlled trial of piracetam in intellectually impaired patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 1990;5:230-234.
- McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, et al. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology* 1996;47:1113-1124.
- Weintraub D, Stern MB. Psychiatric complications in Parkinson disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005;13:844-851.
- Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Kragh-Sorensen P. Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study. *Arch Neurol* 2003;60:387-392.

