

# Manifestaciones no motoras en la enfermedad de Parkinson

Victoria Mery Canales\*  
Carlos Juri Clavería\*\*

## RESUMEN

La enfermedad de Parkinson es el segundo trastorno neurodegenerativo en la población general. Característicamente se presenta con una variedad de síntomas motores. Sin embargo, existen múltiples manifestaciones no motoras de la enfermedad que se observan con alta frecuencia y que pueden llegar a constituir los principales determinantes del deterioro de la calidad de vida de estos pacientes, dentro de las cuales encontramos trastornos del sueño, alteraciones cognoscitivas, dificultad en el control de impulsos, disfunción autonómica y síntomas psiquiátricos. En este artículo se revisan las manifestaciones no motoras más frecuentes en la enfermedad de Parkinson y su manejo. (MED. UIS 2008;21(1):32-43).

Palabras clave: Enfermedad de Parkinson. Manifestaciones psiquiátricas. Trastornos del sueño.

## INTRODUCCIÓN

La Enfermedad de Parkinson (EP) es una enfermedad neurodegenerativa que se caracteriza de modo predominante por la muerte de neuronas dopaminérgicas de la vía nigroestriada<sup>1</sup>. Las principales características de enfermedad de Parkinson son la presencia de síntomas motores, entre ellos bradicinesia, rigidez, temblor en reposo e inestabilidad postural. No obstante, ya en 1817 James Parkinson en la descripción original de la enfermedad que posteriormente llevaría su nombre, se refiere a la presencia de manifestaciones no motoras en algunos pacientes<sup>2</sup>. En las últimas décadas el avance del conocimiento de la enfermedad ha permitido profundizar en la caracterización de estas manifestaciones y aproximarse a su tratamiento específico sin que a la fecha existan aún tratamientos claramente establecidos para la mayoría de ellas. El objetivo del presente artículo es revisar el conocimiento actual sobre la presencia de diversas

manifestaciones no motoras de la EP y su tratamiento.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda en la base de datos electrónica de MEDLINE utilizando la herramienta “*clinical queries*” para Revisiones Sistemáticas (RS). La búsqueda se restringió a los artículos publicados en los últimos 10 años, en humanos. Sólo se seleccionaron artículos escritos en inglés o español. Los artículos fueron seleccionados por dos revisores independientes.

En caso de no encontrar RS, se realizó la búsqueda con los mismos términos y límites en MEDLINE para revisiones no sistemáticas. Se revisaron las referencias de los artículos seleccionados en busca de artículos complementarios. Se realizó búsqueda manual y revisión de bibliografía de artículos. El término principal fue “*Parkinson's Disease*” [Mesh].

Se realizó búsqueda para este término utilizando la herramienta “*subheadings*” con los elementos:

- “*Parkinson's Disease /complications*” [Mesh]
- “*Parkinson's Disease /epidemiology*” [Mesh]

En relación a este último “*subheading*” se realizó una búsqueda utilizando además los términos: “Chile” [Mesh], “Colombia” [Mesh] and “Latin America” [Mesh].

Para epidemiología se realizó además una búsqueda en la base de datos LILACS con los términos: “Enfermedad de Parkinson” AND “epidemiología”,

\*MD Residente de Neurología. Departamento de Neurología. Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago de Chile. Chile.

\*\*MD Neurólogo. Instructor asociado. Departamento de Neurología. Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago de Chile. Chile.

Correspondencia Dr Juri. Departamento de Neurología Marcoleta 352. Segundo piso. Santiago. Chile. e-mail: cjuri@uc.cl

Artículo recibido el 12 de junio de 2007 y aceptado para publicación el 11 de febrero de 2008.

“Enfermedad de Parkinson” AND “Chile”, “Enfermedad de Parkinson” AND “Colombia”

Se realizó búsqueda para el término principal en relación a los siguientes:

- “Psychiatry”[Mesh]
- “Dementia”[Mesh]
- “Mental Disorders”[Mesh]
- “Sleep”[Mesh]
- “Fatigue”[Mesh]
- “Gambling”[Mesh]

Los criterios de inclusión de los artículos fueron:

1. RS atinentes a complicaciones no motoras de la EP
2. Estudios que realizaran revisión de complicaciones no motoras
3. Idioma español o inglés
4. Estudios en humanos
5. Estudios publicados durante los últimos 10 años. Se hizo excepción a este último criterio en caso de artículos considerados por los autores como relevantes para esta publicación independiente de su fecha de publicación. Los criterios de exclusión fueron:

1. Artículos en otros idiomas
2. Estudios realizados en animales
3. Reportes de casos aislados

## EPIDEMIOLOGÍA

La EP es un trastorno neurodegenerativo, le sigue en frecuencia a la enfermedad de Alzheimer, que afecta alrededor de 1% de la población mayor de 60 años. Su prevalencia aumenta considerablemente con el envejecimiento, llegando a cerca de un 20% a los 90 años. Estimaciones recientes de la Organización Mundial de la Salud calculan en cerca de 25 millones las personas afectadas por EP en el mundo para el año 2030<sup>3</sup>. Existen pocos estudios de prevalencia de EP en la población latinoamericana. En un estudio en la población de Antioquia, Colombia, se reporta una prevalencia de EP general de 30,7/100 000 y en mayores de 50 años de 176,4/100 000<sup>4</sup>. En otro estudio puerta a puerta realizado en la población chilena se reporta una prevalencia de 190/100 000 habitantes<sup>5</sup>. En otros estudios latinoamericanos de diseño transversal se reportan prevalencias de EP en la población general entre 40-50,2/100 000 y en mayores de 40 años de 286/100 000 habitantes<sup>6,7</sup>. La presencia de manifestaciones no motoras de la EP ha sido estudiada siguiendo variadas metodologías, lo que genera cifras discrepantes entre diversos análisis. Algunas series muestran tasas de prevalencia de hasta 100% de síntomas no motores en pacientes con EP

seguidos durante cinco años en tanto en otros estudios similares la prevalencia es cerca del 60%<sup>8,9</sup>. En una serie de 124 pacientes con EP realizada en un centro de trastornos del movimiento en Santiago de Chile, se encontró una prevalencia global de 81,5% de manifestaciones no motoras, destacando que un 30,7% del total de pacientes manifestaba tres o más de estos síntomas en forma simultánea (Chaná P, comunicación personal).

Un dato interesante es que los síntomas no motores pueden preceder incluso en años a la aparición de las manifestaciones motoras clásicas de la enfermedad y se han postulado como marcadores precoces de la EP, lo que podrían llegar a ser de utilidad en el diseño de estrategias de neuroprotección en estos pacientes<sup>10</sup>. Tal es el caso de la disfunción del olfato o la presencia de trastorno conductual del sueño REM<sup>11,12</sup>.

A continuación se revisaran cada una de las principales manifestaciones no motoras agrupadas según el tipo de síntomas. Debe recordarse que la coexistencia de ellas es muy frecuente y que en un porcentaje importante de pacientes son estas manifestaciones las principales determinantes del deterioro de la calidad de vida en esta población.

## TRASTORNO COGNOSCITIVO

La presencia de alteraciones cognitivas es un síntoma presente en casi la totalidad de los pacientes con EP. Diversos estudios han mostrado alteraciones, aún desde etapas iniciales, en la función ejecutiva en estos pacientes<sup>13</sup>. Sin embargo, en muchos sujetos estas alteraciones no alcanzan a alterar significativamente su desempeño habitual<sup>14</sup>. Existe, no obstante, un porcentaje variable de afectados de EP que en el curso de la enfermedad evolucionarán hacia el desarrollo de alteraciones cognitivas de intensidad creciente y entre un 30 y 50% finalmente presentarán un cuadro de demencia. Algunos estudios de seguimiento a largo plazo muestran cifras hasta del 70%<sup>15,16</sup>.

La demencia en EP se caracteriza por afectar predominantemente las funciones ejecutivas, probablemente como manifestación de la disfunción predominante de los circuitos fronto-estriados en esta población. Así también, la presencia de alucinaciones y fluctuaciones cognitivas son habituales, lo que plantea dificultades en el diagnóstico diferencial con la demencia por cuerpos de Lewy<sup>17</sup>. En este sentido se ha establecido por consenso que si el cuadro parkinsoniano motor precede en al menos un año al inicio del deterioro cognitivo el diagnóstico más probable es de EP asociada a demencia, si por el

contrario el inicio del deterioro cognitivo aparece antes de ese plazo el diagnóstico más probable es demencia por cuerpos de Lewy<sup>18</sup>.

También existe un importante déficit de la transmisión colinérgica en el grupo de pacientes de demencia asociada a la EP, lo que aparentemente sería predictivo de la buena respuesta de este grupo al uso de fármacos anticolinesterásicos<sup>19</sup>.

Se ha propuesto que el predominio de signos axiales, la ausencia de temblor y la mayor edad de inicio de la EP son los principales factores de riesgo para la aparición de demencia. Por otra parte, se reconoce que la presencia de demencia asociada a EP aumenta el riesgo de institucionalización y aumenta la mortalidad de este grupo de pacientes.

En algunos pacientes se ha observado una correlación positiva entre la severidad de los síntomas motores axiales y el déficit cognitivo<sup>20</sup>. La bradicinesia y rigidez se relacionan de modo significativo con el deterioro de las funciones visuoespaciales, perceptuales y de memoria.

El tratamiento de la demencia asociada a EP debe considerar el adecuado manejo del deterioro cognitivo y el manejo de las manifestaciones psiquiátricas frecuentemente asociadas, en particular la presencia de alucinaciones y psicosis, que se discuten más adelante.

En un estudio reciente se ha demostrado la utilidad del uso de rivastigmina en el tratamiento de la demencia asociada a EP y debería ser considerada en esta población<sup>13,19</sup>.

#### Manifestaciones Psiquiátricas

Se observan en un 60% de los pacientes. Las alteraciones más frecuentes son la depresión y alucinaciones, la manifestación más severa suele ser la depresión. Los síntomas psiquiátricos son comunes en las etapas avanzadas de la enfermedad, especialmente si se relacionan a deterioro cognitivo<sup>16, 21</sup>.

#### DEPRESIÓN

El trastorno depresivo es una de las manifestaciones no motoras más frecuentes en portadores de EP. Existen datos variables sobre su prevalencia, debido a los distintos criterios diagnósticos empleados para definir su presencia. Sin embargo, la mayoría de las series concuerdan que entre un 40 y 50% de los

portadores de EP presentan depresión durante su evolución<sup>22-4</sup>.

Es importante destacar que un paciente con una depresión severa pudiese manifestarse clínicamente como un cuadro demencial.

El origen del cuadro depresivo en esta población puede relacionarse tanto con el proceso patológico mismo, dado por la alteración de los sistemas de neurotransmisión monoaminérgicos, en especial el dopaminérgico, como por el compromiso de otros sistemas como el serotoninérgico<sup>9,21</sup>. Esto ha sido avalado por estudios de anatomía patológica y estudios bioquímicos que muestran disminución de metabolitos de serotonina en líquido cefalorraquídeo de pacientes parkinsonianos depresivos. Del mismo modo, estudios mediante radioligandos con técnicas de tomografía por emisión de positrones han revelado reducción de la actividad serotoninérgica y noradrenérgica *in vivo* en esta población<sup>24, 25</sup>.

También se ha propuesto que el trastorno depresivo pueda ocurrir de modo reactivo a la situación social y laboral desencadenada por la enfermedad y en particular al recibir el diagnóstico. Ésto ha sido avalado por la mayor incidencia de depresión en los portadores de EP de inicio más precoz; a menor edad de inicio, mayor es la incidencia de depresión<sup>22,24,26</sup>.

Existen también estudios que han asociado la presencia de depresión a ciertos rasgos motores de la enfermedad. Los autores han demostrado que la presencia de síntomas axiales en especial trastorno de marcha, son el principal factor de riesgo para el desarrollo de depresión en esta población<sup>27</sup>. Del mismo modo, la presencia de depresión es un importante factor de riesgo para el desarrollo de deterioro cognitivo asociado a EP y también para la mayor velocidad de progresión del deterioro cognitivo<sup>13</sup>.

Una de las dificultades para el correcto diagnóstico de depresión en esta población es la similitud entre algunos síntomas de ambas enfermedades, ésto complica la obtención de datos epidemiológicos fidedignos, pero además genera un importante retraso en el diagnóstico y tratamiento de los cuadros depresivos en portadores de EP<sup>23,28</sup>. Diversos estudios han mostrado que la presencia de depresión es un determinante importante del deterioro de calidad de vida de estos pacientes, así como también es un factor la presencia de sobrecarga y depresión en cuidadores de pacientes con EP<sup>29</sup>.

Como en la mayoría de las manifestaciones no motoras de la EP, la depresión no ha sido debidamente estudiada en cuanto al mejor tratamiento en esta población de pacientes. Ante esta realidad el tratamiento se basa esencialmente en reducir al máximo los efectos adversos sobre el cuadro parkinsoniano y las comorbilidades de este grupo etéreo<sup>22,24,30,31</sup>. El uso de antidepresivos tricíclicos, si bien muy eficaz en el control de los síntomas depresivos, suele estar limitado por los efectos anticolinérgicos, en particular la sedación y el riesgo de confusión en pacientes de edad avanzada. Este grupo de fármacos son una alternativa potencialmente útil en pacientes jóvenes con EP que presentan salivación excesiva o polaquiuria como manifestaciones coexistentes. Sin duda, los Inhibidores Selectivos de la Recaptura de Serotonina (ISRS) son el grupo de antidepresivos más utilizados en esta población, se describe el riesgo de deterioro del cuadro parkinsoniano con su uso, sin embargo, suelen ser bien tolerados en pacientes con un adecuado tratamiento de su cuadro motor. Otras alternativas son el uso de fármacos inhibidores selectivos de la monoamino oxidasa como meclonidina o el empleo de antidepresivos con potenciales efectos sobre receptores dopaminérgicos como bupropión. Otra alternativa es el uso de mirtazapina, antidepresivo dual con acción noradrenérgica y serotoninérgica, que además ha sido mencionada en estudios no controlados como capaz de disminuir el temblor parkinsoniano, efecto que no se ha logrado confirmar en estudios controlados<sup>21, 32</sup>.

Con todo, el tratamiento actual de la depresión en este grupo de pacientes se basa en la prueba de un antidepresivo, habitualmente un ISRS y posterior ajuste según respuesta y aparición de efectos adversos. Además de la terapia farmacológica, el uso de estrategias no farmacológicas y el fortalecimiento de las redes de apoyo social son un elemento importante en el abordaje de la depresión en esta población.

#### ANSIEDAD

Al igual que la depresión se reporta en cerca de un 40% de los pacientes con EP con importantes discrepancias entre distintas series, producto esencialmente de la variabilidad en los criterios diagnósticos utilizados. Se describe con frecuencia la existencia de trastorno de pánico, trastorno de ansiedad generalizada y fobia social<sup>8,9</sup>.

A diferencia de los trastornos depresivos que pueden preceder a la EP, los trastornos ansiosos suelen aparecer posterior al inicio de la EP<sup>9</sup>. Una característica de estas manifestaciones es que pueden

fluctuar junto con los síntomas motores de la enfermedad en relación a la terapia dopaminérgica, observándose con relativa frecuencia la aparición de ansiedad en relación con los estadios motores *off* en los portadores de EP con fluctuaciones motoras<sup>9,16</sup>.

Tampoco existe claridad en cuál es el tratamiento más indicado para la ansiedad en este grupo de pacientes. Se deben evaluar los factores externos susceptibles de ser erradicados y los casos que se relacionan a las fluctuaciones motoras, en cuyo caso la estabilización de la respuesta motora ayuda a controlar los síntomas. Se recomienda el uso de fármacos cuando no hay respuesta a las acciones previas<sup>21</sup>. A falta de estudios bien diseñados, se emplea una aproximación común a la de otros cuadros ansiosos, es decir, se han usado benzodiazepinas, ISRS y otros como bupropión<sup>21</sup>. Su empleo deberá guiarse por la condición del sujeto y el riesgo de efectos adversos. El empleo de psicoterapia es una herramienta útil en el manejo de algunos pacientes<sup>8,9</sup>.

#### ALUCINACIONES Y PSICOSIS

La psicosis es una manifestación frecuente de la EP avanzada. Se define por la presencia de alucinaciones o ideas delirantes. Se puede dividir en tres grupos según sus características; el primero se refiere a la presencia de alucinaciones "benignas", en las cuales existe conservación del darse cuenta de las mismas asumiéndolas como no reales, con frecuencia los pacientes se acostumbran a ellas y no les generan molestias; en el segundo grupo se encuentran aquellas alucinaciones con escasa conservación del sentido de realidad o la presencia de ideas delirantes y; en el tercero, se agrupan aquellos casos de psicosis con pérdida del sentido de realidad, en las que aparecen alucinaciones intensas asociadas a ideas delirantes, frecuentemente de contenido paranoico. El espectro de manifestaciones en EP se presenta como un continuo, en el que los pacientes pueden pasar de un estadio a otro o mantenerse en uno de ellos, usualmente en el primero<sup>33</sup>, en muchos casos de contenido paranoico, en particular con presencia de celotipia. La presencia de psicosis es un marcador de mal pronóstico de la EP, se ha asociado a mayor incidencia de institucionalización en entidades de cuidados crónicos y a mayor mortalidad en esta población<sup>34</sup>.

Las alucinaciones aisladas ocurren un 30% de los portadores de EP. En general son visuales y menos comunes las auditivas. Aparecen estando los pacientes despiertos, con frecuencia no tienen desencadenante y son breves. En forma habitual los pacientes son

capaces de reconocer las alucinaciones como ficticias, a diferencia de lo observado en los trastornos psiquiátricos primarios. Frecuentemente se presentan en forma de figuras humanas o animales y tienden a repetirse en el tiempo, respetando incluso el horario<sup>35,36</sup>. La presencia de demencia se asocia a un mayor riesgo de alucinaciones y también se ha planteado que la presencia de alucinaciones sea un predictor del desarrollo de demencia posterior en esta población. Las alucinaciones se han relacionado con la presencia de cuerpos de Lewy en el cerebro de estos pacientes<sup>35,38</sup>.

Usualmente se asocia al uso de terapia dopaminérgica y la aparición de psicosis en ausencia de dopaminérgicos es considerada un rasgo atípico de la enfermedad<sup>16</sup>.

El enfrentamiento de la psicosis en EP debe considerar la búsqueda de factores desencadenantes como infecciones o alteraciones metabólicas. Posteriormente se recomienda la reducción y suspensión progresiva de los fármacos antiparkinsonianos por el tiempo que se prolonguen las alucinaciones, siguiendo el orden de retirar primero los anticolinérgicos, después amantadina, inhibidores de la mono-amino-oxidasa, agonistas dopaminérgicos, ya que se caracterizan por tener un mayor riesgo de inducir alucinaciones comparadas con levodopa y finalmente levodopa e inhibidores de la catecol-orto-metil-transferasa<sup>31</sup>. La reinstalación del tratamiento antiparkinsoniano debe tener en cuenta el riesgo de recurrencia de las alucinaciones y por lo tanto la terapia se deberá readecuar según cada paciente.

El uso de neurolépticos atípicos es el pilar más importante en el manejo de la psicosis en EP. Diversos ensayos han mostrado que clozapina, aún a bajas dosis ofrece el mejor control de los síntomas psicóticos con el mínimo deterioro de la función motora, pudiendo incluso mejorar el temblor. Sin embargo, el riesgo de agranulocitosis que existe con esta droga, incluso a dosis bajas, limita su empleo como fármaco de primera línea. Por esta razón, el neuroléptico más usado es quetiapina. Diversos estudios abiertos han mostrado los beneficios de quetiapina en el tratamiento de este cuadro en los portadores de EP, con escaso deterioro de la función motora y con escasos efectos adversos asociados, no obstante, estudios doble ciego controlados han fracasado en confirmar dichos hallazgos. Los restantes antipsicóticos atípicos suponen un importante riesgo de deterioro motor en EP o la información disponible sobre ellos es muy escasa para sacar conclusiones válidas<sup>9,16,31</sup>.

La conducta actual para el enfrentamiento de un paciente con EP con psicosis es buscar factores desencadenantes, ajustar la terapia antiparkinsoniana y emplear quetiapina para el control de los síntomas, si ésta falla se procede al uso de clozapina con las precauciones hematológicas que corresponde<sup>16,21</sup>.

#### **APATÍA**

Afecta a cerca del 10% de los portadores de EP. Su dificultad para ser distinguida de la depresión dificulta un adecuado reconocimiento de la magnitud e importancia del fenómeno. Se manifiesta como una disminución marcada de la motivación por la mayoría de las actividades, sin embargo, frente al estímulo externo por parte de terceros el sujeto responde y logra llevar a cabo las actividades<sup>8,38,39</sup>. Se supone se relaciona con la disfunción frontal propia de esta población de pacientes. No existe tratamiento conocido para este cuadro, se sugiere educar a pacientes y cuidadores al respecto, enseñarles a distinguir estos síntomas de una depresión, estimular una buena higiene de sueño, optimizar el tratamiento de los síntomas motores y además se suele enfrentar empíricamente con antidepresivos o estimulantes como los derivados amfetamínicos<sup>21</sup>.

#### **FATIGA**

Al menos un 30% de los portadores de EP sufren fatiga. Este síntoma ha sido reconocido tardíamente en la literatura médica y ha sido por largo tiempo confundido con depresión. La importancia de esta manifestación en EP es tal que hasta un tercio de los portadores de EP la reportan como su síntoma más discapacitante, incluso sobre las manifestaciones motoras<sup>28,40</sup>. Se ha reportado que responde sólo parcialmente a levodopa y no sigue el patrón de fluctuación de las manifestaciones motoras. No se conocen con exactitud los factores de riesgo para su desarrollo así como tampoco los detalles sobre su evolución a largo plazo. No existe tratamiento específico y se recomienda la búsqueda de causas desencadenantes como anemia e hipotiroidismo<sup>8,40</sup>.

#### **SÍNDROME CONFUSIONAL (DELIRIUM)**

Es una manifestación frecuente en EP. La presencia de inatención, con la consiguiente alteración de memoria y desorientación ayudan a distinguirlo del cuadro psicótico. Se debe buscar factores desencadenantes como primer paso de su tratamiento<sup>41</sup>.

### DESORDEN DE CONTROL DE IMPULSOS (DCI)

Según el DSM IV (cuarta edición del manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, creado por la American Psychiatric Association como guía clínica de criterios diagnósticos de los trastornos mentales más relevantes), su característica esencial es la incapacidad de resistir el impulso o tentación de realizar un acto determinado que es dañino para la persona u otros<sup>42</sup>. Esto está claramente descrito para el juego patológico. La prevalencia en la población general es de 1,93%<sup>43,44</sup>. Se ha reportado una mayor prevalencia en pacientes con EP y SPI llegando hasta un 3,4%<sup>44,45</sup> y aún mayor en tratados con medicamentos dopaminérgicos, llegando hasta un 7,2% en algunas series<sup>43,45,66</sup>.

También se han reportado otros DCI en pacientes con EP usando agonistas dopaminérgicos como actividad sexual, compra y apetito patológicamente aumentado<sup>42,47</sup>.

En un estudio de *screening* de 272 pacientes con EP se encontró una frecuencia de 6% de DCI durante el período de seguimiento. El juego patológico y actividad sexual compulsiva fueron las alteraciones más frecuentes. El uso de agonistas dopaminérgicos y una historia sugerente de DCI antes del diagnóstico de EP fueron los únicos factores de riesgo identificados<sup>42</sup>.

Voon et al, en un estudio realizado para identificar los factores de riesgo asociados a los DCI en pacientes con EP encontró además que una menor edad de inicio de la EP, rasgos de personalidad que apuntan a la busca de lo novedoso e historia familiar de abuso de sustancias eran potenciales factores asociados a mayor frecuencia de DCI en pacientes con EP y dopaminérgicos<sup>46</sup>.

Se plantea que pudiese existir una pérdida de inhibición de actos automáticos ocasionado por una alteración de los mecanismos de recompensa de modulación dopaminérgica a nivel mesolímbico<sup>43</sup>.

Se han descrito conductas compulsivas tanto con el uso de agonistas dopaminérgicos como levodopa siendo mucho más infrecuente en el caso de esta última. El caso más habitual es la combinación de ambas con la aparición de los síntomas al agregar el agonista como adyuvante. Esto pudiese estar relacionado a que los agonistas son más específicos a receptores D<sub>3</sub> cuya mayor concentración es a nivel de vías mesolímbicas implicadas en la motivación emoción y circuitos de recompensa lo que explicaría las conductas repetitivas<sup>43,45</sup>. El efecto parece ser dosis

dependiente y desaparecería con la suspensión del medicamento. No se ha logrado establecer una dosis umbral y se plantea esto se relacione a factores agregados que otorguen una mayor susceptibilidad individual<sup>45,46</sup>.

Un fenómeno infrecuente es el llamado desregulación homeostática hedonista. Se han descrito pacientes con tal alteración conductual que generan adicción compulsiva a los dopaminérgicos, ellos mismos se administran dosis crecientes de dopaminérgicos por un efecto placentero relacionado a su acción a nivel mesolímbico. Esto puede llegar a desencadenar una psicosis maniaca o hipomaniaca además de exacerbarse los otros DCI descritos<sup>48,49</sup>. Aparentemente sería más frecuente en hombres, con un inicio relativamente precoz de EP<sup>48</sup>.

El tratamiento de los DCI consiste en la suspensión de los agonistas con una alta tasa de éxito. Si se presenta deterioro motor importante, se sugiere intentar terapias alternativas. Si las conductas impulsivas no ceden del todo, se ha reportado éxito variable con el uso de ISRS<sup>44</sup>.

El manejo de la desregulación homeostática hedonista es complejo, requiere adecuar las dosis de dopaminérgicos, lo que generalmente requiere hospitalización y el uso de bajas dosis de antipsicóticos y antidepresivos para el tratamiento de la psicosis y síndrome de privación. Los pacientes deben permanecer bajo control psiquiátrico y se recomienda la entrega de medicamentos supervisados luego del alta<sup>48,49</sup>.

Los DCI son una complicación infrecuente en los pacientes con EP, pero con un gran impacto personal y social. La literatura disponible apunta a una mayor susceptibilidad en pacientes con historia personal o familiar de adicciones más una clara asociación al uso de agonistas dopaminérgicos. La búsqueda de personalidades en riesgo podría ser una herramienta útil<sup>42,46,50</sup>.

### MANIFESTACIONES DE LA DISFUNCIÓN AUTONÓMICA

La presencia de disfunción autonómica, entendida como la falla de alguna función del sistema nervioso autónomo es muy frecuente en los portadores de EP, alcanzando hasta un 70% de los casos en algunas series. Incluso, algunas manifestaciones como la constipación pueden preceder a la aparición de la EP en varios años<sup>8,9</sup>. Con fines prácticos se dividirá la presencia de trastornos autonómicos según el grupo de síntomas asociados, pero se debe recordar que con frecuencia los diferentes grupos coexisten y se deben

tener en consideración como un todo al momento de tratar a los afectados.

### MANIFESTACIONES GASTROINTESTINALES

Los pacientes con EP pueden presentar manifestaciones de disfunción gastrointestinal que involucran todo el tracto digestivo<sup>51</sup>. La presencia de sialorrea, asociada usualmente a una disminución de la deglución de la saliva producida es una queja frecuente, también lo es la presencia de boca seca, especialmente en sujetos expuestos a anticolinérgicos. La presencia de disfagia usualmente leve en etapas tempranas es muy frecuente y constituye un problema serio en estadios avanzados de la enfermedad<sup>9</sup>.

Existe disminución de la motilidad digestiva desde el esófago, incluyendo estómago, probablemente intestino delgado y muy frecuentemente intestino grueso<sup>52</sup>. De esta última deriva en parte la presencia de constipación la cual es severa en un porcentaje importante de pacientes y de causa multifactorial en la mayoría de los casos. La presencia de disfunción ano rectal también ha sido descrita en esta población, asociada a una desincronización de los músculos puborectales involucrados en la defecación<sup>53</sup>.

El tratamiento de estas manifestaciones involucra un diagnóstico adecuado. Para el control de la constipación, uno de los problemas más frecuentes, se recomienda aumento de la ingesta de líquidos, incrementar el consumo de fibras y en casos de pobre respuesta agregar fármacos como lactulosa, los que en series pequeñas de pacientes con EP dan buenos resultados en un alto porcentaje de pacientes<sup>52,54</sup>.

### MANIFESTACIONES CARDIOVASCULARES

La presencia de hipotensión ortostática sintomática se ha reportado en torno al 20% de los portadores de EP<sup>55</sup>. Factores ambientales como deshidratación, consumo de alcohol y fármacos vasodilatadores pueden empeorar este problema y deben ser corregidos cuando estén presentes. El uso de *test* autonómicos, en especial la búsqueda de hipotensión ortostática, es de gran utilidad en el enfrentamiento de esta manifestación. Algunos autores sugieren que el uso de monitorización continua durante 24 horas de la presión arterial puede ser útil para el diagnóstico de algunas de estas manifestaciones<sup>9</sup>.

Característicamente este grupo de pacientes presentan disminución de la captación miocárdica de <sup>123</sup>I-metoiodobenzilguanidina como reflejo de la denervación simpática post-ganglionar que afecta a los portadores de EP. Este *test* usualmente resulta

normal en portadores de atrofia multisistemas, en donde la denervación es preganglionar y ha sido sugerido como una herramienta útil para distinguir entre ambos cuadros<sup>56</sup>.

### MANIFESTACIONES GENITO-URINARIAS

La presencia de urgencia miccional se reporta hasta en el 80% de los pacientes con EP, secundaria a hiperreflexia del detrusor, pueden responder al uso de fármacos anticolinérgicos. En tanto los síntomas obstructivos afectan a cerca del 25% de los sujetos y su manejo puede requerir del empleo de medios mecánicos de descompresión<sup>30,53,57</sup>.

La disfunción sexual es otra manifestación usual en este grupo de sujetos, alcanzando hasta un 80% de los portadores de EP en algunas series<sup>9</sup>. Múltiples factores, incluidas las frecuentes manifestaciones psiquiátricas, específicamente la depresión, influyen en la aparición de esta disfunción. La presencia de hipersexualidad, también es frecuente y se puede observar en relación al síndrome de desregulación dopaminérgica asociado con el exceso de estimulación dopaminérgica derivado de la combinación de levodopa y agonistas dopaminérgicos<sup>47,58</sup>.

El tratamiento de la disfunción eréctil es similar al realizado en otros cuadros. La hipersexualidad requiere ajustar la terapia dopaminérgica y eventualmente el uso de neurolépticos atípicos.

### DISFUNCIÓN TERMORREGULADORA

La presencia de sudoración en cabeza y cuello asociado a sequedad de manos es frecuente en estos pacientes, también se reportan crisis de sudoración. En algunos casos se presentan variaciones de la regulación térmica asociada a fluctuaciones motoras. La apomorfina, usada en la EP, puede desencadenar episodios de hipotermia en algunos sujetos<sup>9</sup>.

### TRASTORNOS DEL SUEÑO

El 60 al 98% de los pacientes con EP presenta algún trastorno del sueño<sup>8,59</sup>. Las alteraciones más frecuentes son fragmentación del sueño, somnolencia diurna, apnea del sueño, síndrome de piernas inquietas y trastorno conductual del REM<sup>8,60,61</sup>.

Las alteraciones del sueño se relacionan con la severidad de la enfermedad, uso de levodopa, rigidez y bradicinesia. Por otra parte, se ha demostrado que trastornos del ánimo se asocian a alteraciones del sueño en pacientes con EP<sup>60</sup>.

Los motivos de consulta más frecuentes de los pacientes con EP son la somnolencia diurna y los despertares nocturnos.

#### Fragmentación del sueño

Es una de las alteraciones más precoces<sup>62</sup>. Los pacientes pueden estar despiertos hasta el 40% del tiempo que pasan acostados, y más del 80% reporta al menos dos despertares por noche<sup>62</sup>. Los factores involucrados son numerosos: hiperactividad vesical, apnea del sueño, temblor, incapacidad para rotar en la cama, pesadillas, alucinaciones, calambres dolorosos y trastorno conductual del REM<sup>36,61,62</sup>. Del 8 al 40% de los pacientes con EP en tratamiento con dopaminérgicos presentan alucinaciones visuales. Estas son más frecuentes al atardecer y tienen un rol importante en la fragmentación del sueño<sup>36</sup>.

#### SOMNOLENCIA DIURNA (SD)

Más del 50% de los pacientes reporta somnolencia diurna importante<sup>59,63,64</sup>. Se asocia a la edad del paciente, gravedad y duración de la enfermedad, insomnio, parasomnias y uso de medicamentos dopaminérgicos, aunque se reconoce la presencia de casos no asociados a medicación<sup>15,59,64</sup>. No se ha logrado determinar cuál es el principal factor involucrado en la SD. Existe un componente claro en relación a la fisiopatología de la EP y las alteraciones del sueño nocturno en estos pacientes. Por otro lado, los medicamentos antiparkinsonianos tienen un efecto en el sueño. Se ha descrito mayor somnolencia tanto con agonistas como con levodopa y se ha apoyado su efecto en la SD por la clara observación de somnolencia luego de la administración de dosis únicas de dopaminérgicos<sup>59,64,65</sup>, los ataques de sueño son súbitos episodios de sueño que no permiten tomar medidas de precaución<sup>63,66</sup>. Se reportan en hasta un 27% de los pacientes con EP<sup>63</sup>. Se han asociado al uso de todos los medicamentos antiparkinsonianos, pero con mayor frecuencia a la medicación con agonistas dopaminérgicos no ergóticos. Aún es controvertido si corresponden a una manifestación distinta de la somnolencia diurna o son parte del espectro de presentación de esta<sup>59,63,66,67</sup>. En un estudio transversal de 176 pacientes con EP (n=46 con ataques de sueño), la duración del tratamiento con dopaminérgicos fue el mejor factor predictivo<sup>67</sup>.

#### APNEA DEL SUEÑO

Los estudios son controvertidos en relación a si existe una mayor prevalencia de ésta en la población

con EP dado a que esta aumenta característicamente con la edad<sup>8,68</sup>.

#### Síndrome de Piernas Inquietas (SPI)

Caracterizado por una necesidad imperiosa de mover las piernas ocurre con mayor frecuencia en pacientes con EP. Mientras que la apnea del sueño interrumpe el sueño, el síndrome de piernas inquietas produce un insomnio de conciliación y es la principal causa de consulta de estos pacientes<sup>62</sup>. Aparentemente sus síntomas se presentarían con menor intensidad que en el SPI idiopático y también pudiese corresponder a una manifestación de un fenómeno *off*, como una complicación del tratamiento dopaminérgico. Se ha encontrado una mayor frecuencia de déficit de hierro en estos pacientes, por lo que se piensa pudiese tener un rol en la etiología del SPI<sup>62</sup>.

No se ha logrado establecer correlación con la severidad o duración de la EP, edad o tipo de tratamiento utilizado. En algunos pacientes se ha observado mayor severidad de los síntomas del SPI en el lado más afectado por la EP, sin embargo no está demostrado en estudios con un número mayor de pacientes.

#### PESADILLAS

Se asocian a despertares nocturnos y fragmentación del sueño. La frecuencia es del 57 al 53%. Se ha reportado una asociación entre pesadillas y medicamentos dopaminérgicos pero no está claro si esta es una asociación casual o una progresión paralela de los aspectos motores y conductuales de la enfermedad<sup>8,60</sup>.

#### TRASTORNO CONDUCTUAL DEL REM (TCREM)

Se caracteriza por una pérdida de la atonía muscular que normalmente se produce durante el sueño REM. Los pacientes actúan sus sueños los que generalmente son violentos. Puede ser idiopático o estar asociado a enfermedades neurodegenerativas que afectan el tronco<sup>11,69</sup>. En estudios con polisomnografía hasta un tercio de los pacientes con EP presenta TCREM<sup>11</sup>. Tiene predominancia en hombres y se asocia a una mayor duración de la enfermedad<sup>11,60,61</sup>. En los casos de TCREM idiopático se han encontrado disfunciones similares a las de los pacientes con EP precoz lo que sugiere una fisiopatología común, posiblemente daño neurodegenerativo no demostrado<sup>12,69</sup>. Se ha descrito que hasta un 65% de los pacientes con TCREM desarrollan EP en estudios de seguimiento<sup>12</sup>.

La etiología de los trastornos del sueño en la EP se relaciona al proceso neurodegenerativo subyacente. La EP afecta diversas zonas del SNC involucradas en el sueño<sup>60</sup>. Sin embargo, el proceso es más complejo y tanto las características clínicas motoras y no motoras de la EP así como los medicamentos dopaminérgicos también juegan un rol importante<sup>59</sup>.

El diagnóstico actual de los trastornos del sueño requiere de un estudio de polisomnografía. El manejo de los trastornos del sueño de los pacientes con EP consiste en identificar y tratar la causa de base. Esto incluye comorbilidades médicas y psiquiátricas que puedan estar agravando el problema. De rutina se debe educar sobre higiene de sueño y si esto es insuficiente, se pueden considerar algunos tratamientos farmacológicos<sup>59,60,70</sup>.

La somnolencia diurna responde a disminución de dosis de los medicamentos dopaminérgicos, esto puede empeorar la función motora, pero ocasionalmente basta con sustituir un dopaminérgico por otro<sup>63,70</sup>.

La apnea del sueño puede requerir una máscara de presión positiva. El TCREM responde a bajas dosis de benzodizepinas, sin embargo se ha demostrado respuesta a agonistas dopaminérgicos<sup>61,69</sup>.

El SPI generalmente responde a bajas dosis de dopaminérgicos<sup>62,70</sup>. Se han realizado estudios con melatonina con fin de mejorar el sueño nocturno en pacientes con EP con resultados modestos<sup>71</sup>.

## OTRAS MANIFESTACIONES

### TRASTORNOS DEL OLFATO

La disminución del olfato en los portadores de EP es reconocida desde hace varias décadas. Sin embargo, en los últimos años ha generado gran interés porque se le ha propuesto como marcador temprano de la enfermedad y como herramienta útil en el diagnóstico diferencial de la EP<sup>9</sup>. Se plantea que el bulbo olfativo sería comprometido precozmente en los pacientes portadores de EP, incluso décadas antes de la aparición de los síntomas motores característicos y además este daño estaría íntimamente vinculado a la presencia de cuerpos de Lewy en la anatomía patológica; por ser estos agregados ricos en la proteína alfa sinucleína se ha creído que la alteración del olfato puede constituir un marcador de alfa sinucleinopatía<sup>10,72</sup>.

La presencia de hiposmia o de anosmia afecta a cerca del 90% de los pacientes portadores de EP y en estudios de sujetos con estas alteraciones pero sin signos motores de la enfermedad se ha encontrado

hasta un 30% de los sujetos con pérdida de la captación dopaminérgica en las neuroimágenes funcionales, y hasta un 10% en seguimiento a dos años han desarrollado síntomas de EP<sup>73,74</sup>.

Esta alteración olfatoria también se puede observar en portadores de atrofia multisistémica alfa sinucleinopatía caracterizada por parkinsonismo, disfunción autonómica, alteraciones cerebelosas y trastornos de la vía piramidal en distintas combinaciones.

Estudios recientes han puesto en duda el origen real de esta alteración, por cuanto sujetos portadores de EP también presentan alteraciones en el reflejo de olfateo, una conducta motora que contribuye a la olfacción, planteando entonces que esta alteración motora puede ser al menos parcialmente causante de la disfunción olfatoria<sup>75</sup>.

### MANIFESTACIONES SENSITIVAS

La presencia de síntomas sensitivos es frecuente en esta población. Se describe la presencia de calambres o parestesias en múltiples localizaciones y dolor<sup>76</sup>. El dolor puede presentarse en relación con los síntomas motores y en ocasiones es otra manifestación asociada a las fluctuaciones motoras propias de la enfermedad en estadio avanzado<sup>77</sup>, en algunos casos el dolor responde al uso de terapia dopaminérgica mientras que en otros la respuesta es escasa o nula<sup>78</sup>. También es frecuente observar en esta población la presencia de cuadros dolorosos delimitados como hombro doloroso secundario a escasa movilización articular en el lado más afectado.

### MANIFESTACIONES CUTÁNEAS

Frecuentemente se observa un aumento de la grasa y ocasionalmente se observa la presencia de infecciones micóticas que generan dermatitis seborreica predominando en la cara<sup>8</sup>. En algunas series también se ha descrito una mayor frecuencia de melanoma<sup>79</sup>.

### ALTERACIONES VISUALES

Además de las alucinaciones ya descritas, se han reportado alteraciones en la sensibilidad al contraste en sujetos portadores de EP sin deterioro cognitivo. Esta y otras alteraciones visuales contribuyen a producir mayor disfunción en las actividades de la vida diaria de estos individuos<sup>80</sup>.

## CONCLUSIONES

La enfermedad de Parkinson es una enfermedad neurodegenerativa que se caracteriza por la presencia

de síntomas motores. No obstante, casi la totalidad estos pacientes presentan manifestaciones no motoras a lo largo de su evolución. Estos síntomas no motores incluyen alteraciones cognitivas, autonómicas, psiquiátricas, trastornos del sueño, entre otras. Dichas manifestaciones no motoras constituyen en muchos de estos pacientes el principal determinante del deterioro de su calidad de vida. Por ello el adecuado reconocimiento y oportuno tratamiento de estas manifestaciones debe ser parte del enfrentamiento de todos los pacientes afectados por la enfermedad de Parkinson.

Es función prioritaria para el clínico buscar activamente la presencia de estas manifestaciones en los pacientes con EP, ya que de su adecuado tratamiento dependerá en muchos casos la calidad de vida que alcancen estos pacientes. Actualmente es necesario realizar un tratamiento multidisciplinario de la EP y en particular de sus manifestaciones no motoras para alcanzar un porcentaje de éxito satisfactorio en esta población.

La investigación clínica deberá centrarse en diseñar adecuadas herramientas de diagnóstico para estas manifestaciones, así como también en diseñar ensayos clínicos de buen nivel de evidencia para guiar adecuadamente el tratamiento de estas manifestaciones en los pacientes con EP. La ausencia de modelos experimentales válidos para la mayoría de estas manifestaciones, también es una limitante en el desarrollo de tratamientos adecuados y debería asumirse como un desafío para la futura investigación en EP.

## SUMMARY

### Non motor manifestations in Parkinson's disease

Parkinson's disease is the second neurodegenerative disorders in frequency in the population. Motor signs characterized the PD. However, most of the patients suffer from non motor manifestations and sometimes these manifestations are the main determinant of the quality of life in this disease. The aim of this work is to review the clinical presentation and the treatment of some of the non motor manifestations in Parkinson's disease. (MED. UIS. 2008;21(1):32-43).

KEY WORDS: Parkinson's disease. Non-motor manifestations. Cognitive disorders. Psychiatric manifestations. Sleep disorders. Autonomic dysfunction.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Savitt JM, Dawson VL, Dawson TM. Diagnosis and treatment of Parkinson disease: molecules to medicine. *J Clin Invest* 2006; 116(7):1744-54.
2. Parkinson J An essay on the shaking palsy. 1817. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2002;14(2):223-36. Discussion 222.

3. WHO. Parkinson's disease. Neurological disorders: public health challenges. 2007. Savitt JM, Dawson VL, Dawson TM. Diagnosis and treatment of Parkinson disease: molecules to medicine. *J Clin Invest*, 2006;116(7):1744-54.
4. Sánchez JL, Buriticá O, Pineda D, Uribe CS, Palacio LG. Prevalence of Parkinson's disease and parkinsonism in a Colombian population using the capture-recapture method. *Int J Neurosci*. 2004. 114(2):175-82
5. Chiofalo N, Kirschbaum A, Schoenberg B, Olivares O, Valenzuela B, Soto E, Alvarez G. Estudio epidemiológico de las enfermedades neurológicas en Santiago Metropolitano, Chile. *Rev. Chil. Neuro-Psiquiat* 1992;30:355-41.
6. Nicoletti A; Sofia V; Bartoloni A; Bartalesi F; Gamboa Barahon H; Giuffrida S; Reggio A. Prevalence of Parkinson's disease: a door-to-door survey in rural Bolivia. *Parkinsonism Relat Disord* 2003;10(1):19-21.
7. Ketzioian, C. Estudio piloto de la prevalencia de las principales enfermedades neurológicas en el Uruguay / The prevalence of leading neurologic diseases in Uruguay: a pilot study. *Rev. neurol. argent* 1994;19(1):21-31.
8. Borek, L.L., M.M. Amick, and J.H. Friedman, Non-motor aspects of Parkinson's disease. *CNS Spectr*, 2006;11(7):541-54.
9. Chaudhuri KR, DG Healy, AH Schapira Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol*, 2006;5(3):235-45.
10. Siderowf A. MB Stern, Preclinical diagnosis of Parkinson's disease: are we there yet? *Curr Neurol Neurosci Rep* 2006;6(4):295-301.
11. Gagnon JF, et al. REM sleep behavior disorder and REM sleep without atonia in Parkinson's disease. *Neurology* 2002;59(4):585-9.
12. Postuma, R.B. Potential early markers of Parkinson disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology* 2006;66(6): 845-51.
13. Bosboom JL, Stoffers D, Wolters E. Cognitive dysfunction and dementia in Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2004;111(10-11): 1303-15.
14. Aarsland D et al. Practice parameter: evaluation and treatment of depression, psychosis, and dementia in Parkinson disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2007;68(1):80; author reply 81.
15. Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Kragh-Sørensen P. Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study. *Arch Neurol*. 2003;60(3):387-92.
16. Thanvi B, Munshi S, Vijaykumar N, Lo T. Neuropsychiatric non-motor aspects of Parkinson's disease. *Postgrad Med J*. 2003;79:561-65
17. Galvin JE, Pollack J, Morris JC. Clinical phenotype of Parkinson disease dementia. *Neurology*. 2006;67(9):1605-11.
18. McKeith IG. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the Consortium on DLB International Workshop. *J Alzheimers Dis*. 2006; 9(3 Suppl):417-23.
19. Moretti R et al. Rivastigmine and Parkinson dementia complex. *Expert Opin Pharmacother*. 2007;8(6):817-29.
20. Williams-Gray CH, Foltynie T, Brayne C, Robbins T, Barker R. Evolution of cognitive dysfunction in an incident Parkinson's disease cohort. *Brain*. 2007;130:1787-98.
21. Ferreri F, Agboku C, Gauthier S. Recognition and management of neuropsychiatric complications in Parkinson's disease. *CMAJ* 2006; 175(12):1545-52.

22. Aarsland D, Cummings JL. Depression in Parkinson's disease. *Acta Psychiatr Scand.* 2002;106(3):161-2.
23. Dooneief G et al. An estimate of the incidence of depression in idiopathic Parkinson's disease. *Arch Neurol.* 1992;49(3):305-7.
24. Slaughter JR et al. Prevalence, clinical manifestations, etiology, and treatment of depression in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2001;13(2):187-96.
25. Mayeux R et al. Altered serotonin metabolism in depressed patients with parkinson's disease. *Neurology.* 1984;34(5):642-6.
26. Tandberg E et al. Risk factors for depression in Parkinson disease. *Arch Neurol.* 1997;54(5):625-30.
27. Chana-Cuevas P et al. [Risk factors associated to the presentation of episodes of major depression in a population of outpatients with Parkinson's disease]. *Rev Neurol.* 2006;42(9):521-4.
28. Shulman LM et al. Non-recognition of depression and other non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord,* 2002;8(3):193-7.
29. Schrag A. Quality of life and depression in Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 2006;248(1-2):151-7.
30. Muller T. Drug treatment of non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Expert Opin Pharmacother.* 2002;3(4):381-8.
31. Poewe W, Seppi K. Treatment options for depression and psychosis in Parkinson's disease. *J Neurol.* 2001;248(Suppl 3):III12-21.
32. Gordon P, Pullman S, Louis E, Frucht S, Fahn S. Mirtazapine in parkinsonian tremor. *Parkinsonism related disorders* 2002;9(2):125-6.
33. Marsh L. Psychosis in Parkinson's disease. *Primary Psychiatry.* 2005;12:56-62.
34. Goetz CG, Stebbins GT. Mortality and hallucinations in nursing home patients with advanced Parkinson's disease. *Neurology.* 1995; 45:669-71
35. Fenelon G, Goetz CG, Karenberg A. Hallucinations in Parkinson disease in the prelevodopa era. *Neurology.* 2006;66(1):93-8.
36. Kulisevsky J, Roldan E. Hallucinations and sleep disturbances in Parkinson's disease. *Neurology.* 2004;63(8 Suppl 3):S28-30.
37. Goetz CG et al. The malignant course of "benign hallucinations" in Parkinson disease. *Arch Neurol.* 2006;63(5):713-6.
38. Kirsch-Darrow L et al. Dissociating apathy and depression in Parkinson disease. *Neurology.* 2006;67(1):33-8.
39. Richard IH. Apathy does not equal depression in Parkinson disease: why we should care. *Neurology.* 2006;67(1):10-1.
40. Alves G, Wentzel-Larsen T, Larsen JP. Is fatigue an independent and persistent symptom in patients with Parkinson disease? *Neurology.* 2004;63(10):1908-11.
41. Marsh L et al. Psychiatric comorbidities in patients with Parkinson disease and psychosis. *Neurology.* 2004;63(2):293-300.
42. Weintraub D et al. Association of dopamine agonist use with impulse control disorders in Parkinson disease. *Arch Neurol.* 2006;63(7):969-73.
43. Tippmann-Peikert M et al. Pathologic gambling in patients with restless legs syndrome treated with dopaminergic agonists. *Neurology,* 2007;68(4):301-3.
44. Wong SH, Steiger MJ. Pathological gambling in Parkinson's disease. *Bmj.* 2007;334(7598):810-1.
45. Dodd ML et al. Pathological gambling caused by drugs used to treat Parkinson disease. *Arch Neurol.* 2005;62(9):1377-81.
46. Voon V et al. Factors associated with dopaminergic drug-related pathological gambling in Parkinson disease. *Arch Neurol.* 2007; 64(2):212-6.
47. Klos KJ et al. Pathological hypersexuality predominantly linked to adjuvant dopamine agonist therapy in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Parkinsonism Relat Disord.* 2005;11(6): 381-6.
48. Giovannoni G et al. Hedonistic homeostatic dysregulation in patients with Parkinson's disease on dopamine replacement therapies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2000;68(4):423-8.
49. Kummer A et al. Dopamine dysregulation syndrome in Parkinson's disease: case report. *Arq Neuropsiquiatr.* 2006;64(4):1019-22.
50. O'Sullivan SS, Lees AJ. Pathological gambling in Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2007;6(5):384-6.
51. Edwards L et al. Gastrointestinal symptoms in Parkinson disease: 18-month follow-up study. *Mov Disord.* 1993;8(1):83-6.
52. Pfeiffer RF. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2003;2(2):107-16.
53. Friedman EH. Reduced autonomic activity in Parkinson disease patients. *Stroke.* 2006;37(9):2217.
54. Ashraf W, Pfeiffer RF, Park F, Lof J, Quigley EM. Constipation in Parkinson's disease: objective assessment and response to psyllium. *Mov Disord.* 1997;12(6):946-51.
55. Bonuccelli U et al. Orthostatic hypotension in de novo Parkinson disease. *Arch Neurol.* 2003;60(10):1400-4.
56. Goldstein DS et al. Cardiac sympathetic denervation in Parkinson disease. *Ann Intern Med.* 2000;133(5):338-47.
57. Larsen JP, Karlsen K, Tandberg E. Clinical problems in non-fluctuating patients with Parkinson's disease: a community-based study. *Mov Disord.* 2000;15(5):826-9.
58. Yu M et al. Dimensions of sexual dysfunction in Parkinson disease. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2004;12(2):221-6.
59. Schapira AH. Excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease. *Neurology.* 2004;63(8 Suppl 3):S24-7.
60. Adler CH, Thorpy MJ. Sleep issues in Parkinson's disease. *Neurology.* 2005;64(12 Suppl 3):S12-20.
61. Grandas F, Iranzo A. Nocturnal problems occurring in Parkinson's disease. *Neurology.* 2004;63(8 Suppl 3):S8-11.
62. Garcia-Borreguero DP, Odin, Serrano C. Restless legs syndrome and PD: a review of the evidence for a possible association. *Neurology.* 2003;61(6 Suppl 3):S49-55.
63. Arnulf I. Excessive daytime sleepiness in parkinsonism. *Sleep Med Rev.* 2005;9(3):185-200.
64. Gjerstad MD et al. Excessive daytime sleepiness in Parkinson disease: is it the drugs or the disease? *Neurology.* 2006;67(5):853-8.
65. Garcia-Borreguero D et al. L-DOPA-induced excessive daytime sleepiness in PD: a placebo-controlled case with MSLT assessment. *Neurology.* 2003;61(7):1008-10.
66. Homann CN et al. Sleep attacks in patients taking dopamine agonists: review. *Bmj.* 2002;324(7352):1483-7.
67. Ferreira JJ et al. Sleep disruption, daytime somnolence and 'sleep attacks' in Parkinson's disease: a clinical survey in PD patients and age-matched healthy volunteers. *Eur J Neurol.* 2006;13(3):209-14.
68. Diederich NJ. Sleep apnea syndrome in Parkinson's disease. A case-control study in 49 patients. *Mov Disord.* 2005;20(11):1413-8.

69. Matheson JK, Saper CB. REM sleep behavior disorder: a dopaminergic deficiency disorder? *Neurology*. 2003;61(10):1328-9.
70. Barone. Treatment of nocturnal disturbances and excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease. *Neurology*. 2004;63(8 Suppl 3): S35-8.
71. Dowling GA et al. Melatonin for sleep disturbances in Parkinson's disease. *Sleep Med*. 2005;6(5):459-66.
72. Zucc GM, Zaglis D, CS Wambsganss. Olfactory deficits in elderly subjects and Parkinson patients. *Percept Mot Skills*. 1991;73(3 Pt 1): 895-8.
73. Double KL. Identifying the pattern of olfactory deficits in Parkinson disease using the brief smell identification test. *Arch Neurol*. 2003; 60(4):545-9.
74. Zucco G. Olfactory sensitivity in early-stage Parkinson patients affected by more marked unilateral disorder. *Percept Mot Skills*. 2001;92(3 Pt 1):894-8.
75. Sobel N. An impairment in sniffing contributes to the olfactory impairment in Parkinson's disease. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001; 98(7):4154-9.
76. Raudino F. Non motor off in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand*, 2001;104(5):312-5.
77. Tinazzi M et al. Pain and motor complications in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77(7):822-5.
78. Sage JI. Pain in Parkinson's Disease. *Curr Treat Options Neurol*. 2004; 6(3):191-200.
79. Olsen JH, S Friis, K Frederiksen. Malignant melanoma and other types of cancer preceding Parkinson disease. *Epidemiology*. 2006; 17(5):582-7.
80. Uc EY. Visual dysfunction in Parkinson disease without dementia. *Neurology*. 2005;65(12):1907-13.