



Universitat Autònoma de Barcelona

**PERCEPCIÓN DE FATIGA CENTRAL EN LA  
ENFERMEDAD DE PARKINSON:  
FACTORES CLÍNICOS, PSICOPATOLÓGICOS  
Y NEUROPSICOLÓGICOS**

Tesis defendida por

**Naia Sáez Francàs**

Para aspirar al grado de Doctor en Psiquiatría

Directores:

Miquel Casas Brugué  
Jorge Hernández Vara

Programa de doctorat en Psiquiatria i Medicina Legal  
Departament de Psiquiatria i Medicina Legal

Barcelona, 2012

*“En la guerra: determinación.  
En la derrota: resistencia.  
En la victoria: magnanimidad.  
En la paz: conciliación.”*

**Sir. Winston S. Churchill**

*“Lo que sabemos es una gota de agua; lo que ignoramos es el océano”*

**Isaac Newton**

*Observar, auscultar, dar golpecitos, palpar.  
Ir zarandeando los males hasta dar con su espíritu.  
Prestar oído a lo efímero para hacerle de espejo.  
Ay, comprender cuán sencillo puede ser lo complejo*

**Andrzej Szczeklik**

*“Cuando la abominable tiranía de nuestra moderna hipocresía y falsedad me ha llevado hasta el punto de deshonrarme a mí mismo, cuando la inextricable red de condiciones en el arte y en la vida ha llenado mi corazón de asco por todo lo que me es sagrado, ¿qué salida hay sino la autoaniquilación? Lucho como un salvaje para romper los lazos que me encadenan al repugnante e insípido pantano de esta vida, y con toda la fuerza de la desesperación me aferro a la tristeza, mi único consuelo. Entonces, de repente, el sol vuelve a sonreírme y desaparece el hielo que me aprisionaba el corazón; vuelvo a ver el cielo azul y las flores columpiándose al viento, y mi risa burlona se deshace en lágrimas de amor. Por eso tengo que amar este mundo con todo su engaño y frivolidad y su eterna risa.”*

**Gustav Mahler**

## AGRADECIMIENTOS

Al empezar este apartado de la tesis doctoral no puedo evitar recordar un poema de Antonio Machado:

*“Caminante, son tus huellas  
el camino, y nada más;  
caminante, no hay camino,  
se hace camino al andar.  
Al andar se hace camino,  
y al volver la vista atrás  
se ve la senda que nunca  
se ha de volver a pisar.  
Caminante, no hay camino,  
sino estelas en la mar”<sup>1</sup>*

Creo que este poema resume todo lo que uno puede sentir en esta fase de un trabajo. No creo que volver la vista atrás, sea sólo mirar el camino andado durante la realización de la tesis doctoral, por más que esto sea inevitable por lo que ahora significa. Pero soy consciente que ésta no habría tenido sentido sin unos pasos previos, por vericuetos diversos y con diferentes vicisitudes y alegrías, que constituyen una vida. Así que, si escribir una tesis doctoral podría definirse como un trabajo de una cierta envergadura, escribir un apartado de agradecimientos puede resultar una labor difícilísima, por mas que de las más agradables que uno pueda emprender.

No me siento capaz de nombrar a todos aquellos que deberían ser nombrados en un apartado tan relevante. Tampoco cuento con que este sea el momento en el que uno deba agradecer sinceramente aquello que ha recibido desinteresadamente o a veces sin ser muy consciente de que se estaba dando. Espero haber sabido dar las gracias en cada

---

<sup>1</sup> Poema de la obra Proverbios y cantares. Antonio Machado.

momento por aquello que se me ha ofrecido. Si no ha sido así, no puedo más que decir que lo siento profundamente.

Este apartado es un homenaje a aquellos que me han enseñado a caminar, mirando siempre hacia delante. Es también un recuerdo para aquellos con quienes he compartido buenos momentos de alegría que me han ayudado a vivir. Es un agradecimiento sincero a los que me han ayudado a descubrir lo que es la profesión de médico y a buscar siempre a la persona que se esconde detrás. Son unas palabras de reconocimiento a aquellos que han dedicado sus vidas a esta profesión y que directa o indirectamente me han motivado para seguir sus pasos y adentrarme en el misterio de la investigación. Son palabras de gratitud a aquellos que me han guiado, desbrozándome caminos y ayudándome a vislumbrar luces donde no veía más que sombras. Es un abrazo al aire dirigido a aquellos que me siguen acompañando y sin los que no creo que pudiera seguir.

En este apartado no quiero olvidarme de los enfermos. Soy consciente de que ellos probablemente no sepan lo muy agradecida que les estoy. A lo largo de todas las visitas siempre me ha sorprendido agradablemente como, de forma desinteresada, se brindaban a realizar cada una de las pruebas que les hacía y contestaban pacientemente a todas mis preguntas. Siempre en pro de la ciencia, me decían algunos. Creo que su actitud es la verdadera enseñanza de este trabajo. Sin ellos no lo habría podido realizar y sé que la mayoría de ellos ni siquiera sabrán lo mucho que les debo.

A todos, gracias.

# 1. Índices

# 1.- ÍNDICES

## 1.1.- ÍNDICE GENERAL

<b>1.- ÍNDICES .....</b>	<b>6</b>
1.1.- Índice general .....	6
1.2.- Índice de tablas y figuras.....	8
1.3. - Índice de acrónimos .....	11
<b>2.- INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>15</b>
2.1- Epidemiología de la Enfermedad de Parkinson .....	15
2.2- Etiopatogenia de la Enfermedad de Parkinson.....	17
2.2.1.- Hipótesis ambiental o tóxico-metabólica.....	21
2.2.2.- Hipótesis genética.....	22
2.2.3.- Disfunción mitocondrial y estrés oxidativo .....	25
2.3- Síntomas no-motores.....	29
2.3.1- Generalidades .....	29
2.3.2.- Síntomas vegetativos .....	43
2.3.3- Deterioro cognitivo y demencia.....	46
2.3.4.- Síntomas sensitivos y dolor .....	62
2.3.5.- Síntomas y síndromes psicopatológicos .....	65
<b>3.- OBJETIVOS e HIPÓTESIS.....</b>	<b>116</b>
<b>4.- MATERIAL Y MÉTODOS .....</b>	<b>120</b>
4.1.- Muestra.....	120
4.2.- Diseño del estudio .....	122
4.3.- Descripción de los instrumentos aplicados .....	124
4.3.1.- Cuestionarios clínicos.....	124
4.3.2.- Pruebas neuropsicológicas.....	133

4.4.- Análisis estadístico.....	141
<b>5.- RESULTADOS.....</b>	<b>147</b>
5.1.- Objetivo número 1: Frecuencia de fatiga y descripción de la muestra .....	147
5.2.- Objetivo número 2: Relación entre psicopatología y fatiga.....	154
5.3.- Objetivo número 3: Resultados del IGT .....	161
<b>6.- DISCUSIÓN.....</b>	<b>171</b>
6.1.- Prevalencia de fatiga y correlatos motores.....	172
6.2.- Relación entre fatiga y psicopatología .....	176
6.2.1.- Fatiga y apatía en la Enfermedad de Parkinson .....	176
6.2.2.- Fatiga, depresión y ansiedad en la Enfermedad de Parkinson .....	184
6.3.- Fatiga y rendimiento neuropsicológico .....	189
6.4.- Hipótesis integradora: El marcador somático .....	201
<b>7.- CONCLUSIONES.....</b>	<b>213</b>
<b>8.- LIMITACIONES .....</b>	<b>216</b>
<b>9.- BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>219</b>

## 1.2.- ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

### TABLAS

<b>TABLA 1:</b> Genes relacionados con la EP.....	24
<b>TABLA 2:</b> Localizaciones con pérdida neuronal en la EP .....	30
<b>TABLA 3:</b> Relación entre síntomas no-motores, estadios de Braak y Braak y región anatómica afecta ..	33
<b>TABLA 4:</b> Efectos clínicos de las variaciones de los niveles de dopamina .....	38
<b>TABLA 5:</b> Artículos publicados que analizan el rendimiento en el IGT en pacientes con EP .....	53
<b>TABLA 6:</b> Conceptos de apatía.....	85
<b>TABLA 7:</b> Estudios que analizan la presencia de fatiga en el EP .....	92
<b>TABLA 8:</b> Enfermedades más frecuentes que pueden cursar con fatiga, consideradas como criterio de exclusión para el presente estudio .....	122
<b>TABLA 9:</b> Características demográficas comparando los pacientes con y sin fatiga.....	148
<b>TABLA 10:</b> Modelo de regresión lineal entre diferentes variables motoras y la gravedad de la fatiga ..	152
<b>TABLA 11:</b> Antecedentes psiquiátricos comparando los pacientes con y sin fatiga .....	155
<b>TABLA 12:</b> Síntomas psicopatológicos en el momento de la valoración comparándolos entre pacientes con y sin fatiga .....	157
<b>TABLA 13:</b> Modelo de regresión lineal entre diferentes variables psicopatológicas y la gravedad de la fatiga.....	160
<b>TABLA 14:</b> Resultados de las pruebas neuropsicológicas, comparándolos entre pacientes con y sin fatiga.....	161
<b>TABLA 15:</b> Coeficientes de correlación entre las diferentes pruebas neuropsicológicas y gravedad de los síntomas motores con la puntuación total del IGT .....	162
<b>TABLA 16:</b> Análisis de regresión lineal entre diferentes variables psicopatológicas y la puntuación total en el IGT.....	164



**TABLA 17:** Estudio de las variables de confusión en los resultados del IGT (Tabla A evalúa los coeficientes de correlación; Tabla B presenta el cambio en el coeficiente de regresión con las variables seleccionadas)..... 165

## FIGURAS

**FIGURA 1:** Tasas de incidencia de la EP estratificadas por rangos de edad en los diversos estudios de base poblacional llevados a cabo..... 16

**FIGURA 2:** Prevalencia de la EP en los diferentes estudios de base poblacional..... 16

**FIGURA 3:** Anatomía Patológica de la EP ..... 17

**FIGURA 4:** Imágenes de Resonancia Magnética que muestran la anatomía de los ganglios de la base... 18

**FIGURA 5:** Vista general del modelo propuesto por DeLong de la red de circuitos que se establecen entre los ganglios de la base y estructuras tálamo-corticales, denominados circuitos cortico-estriato-pálido-tálamo-corticales ..... 19

**FIGURA 6:** Representación esquemática de las principales vías dopaminérgicas largas y de las conexiones neuronales en los circuitos de los ganglios basales, como modelo de conexiones múltiples, organizadas en paralelo pero segregadas funcionalmente ..... 20

**FIGURA 7:** Representación esquemática en la que se ilustra la hipotética red etiopatogénica en la cual una variedad de factores etiológicos potenciales pueden provocar la muerte celular por medio de una cascada de eventos en las que se pueden ver envueltos diversos mecanismos ..... 29

**FIGURA 8:** Evolución del número de publicaciones referentes a diferentes síntomas psicopatológicos presentados por los pacientes con EP. .... 32

**FIGURA 9:** Organización de los circuitos neuronales para la percepción de un estímulo sin determinar su carácter reforzador o naturaleza afectiva (fase 1), determinación de su valor (fase 2) y toma de una decisión ejecutiva (fase 3) ..... 49

**FIGURA 10:** Síntomas con similitudes clínicas con la fatiga central con los que se debe realizar el diagnóstico diferencial..... 95

**FIGURA 11:** Representación gráfica del modelo explicativo de la aparición de fatiga de Chaudhuri. ... 118

**FIGURA 12:** Diagrama de flujo de los pacientes reclutados..... 120

**FIGURA 13:** Resultado obtenido en el IGT en una jugada en la que el sujeto ha escogido la carta A y ha ganado dinero ..... 139

<b>FIGURA 14:</b> Diagrama de barras comparando la frecuencia de los diferentes fenotipos clínicos entre los pacientes con y sin fatiga.....	149
<b>FIGURA 15:</b> Diagrama de barras con la frecuencia de pacientes con los diferentes estadios de HY, comparando pacientes con y sin fatiga. ....	150
<b>FIGURA 16:</b> Diagramas de caja con los resultados de las diferentes subescalas de la UPDRS comparando los resultados entre pacientes con y sin fatiga. ....	151
<b>FIGURA 17:</b> Diagrama de barras comparando la frecuencia de utilización de los diferentes agonistas dopaminérgicos entre pacientes con y sin fatiga. ....	153
<b>FIGURA 18:</b> Número de antecedentes psicopatológicos, comparando pacientes con y sin fatiga. ....	156
<b>FIGURA 19:</b> Comparativa de los resultados medios con sus IC 95% de las cuatro subescalas de la LARS entre pacientes con y sin fatiga.....	157
<b>FIGURA 20:</b> Rectas de regresión entre la intensidad de la fatiga (EFP) y la sintomatología depresiva (HAM-D), ansiosa (STAI-R, STAI-E) y apatía (LARS).....	159
<b>FIGURA 21:</b> Resultados obtenidos en los cinco bloques del IGT representados para el total de la muestra (Figura A) y comparándolos entre pacientes con y sin fatiga ajustados por factores de confusión (Figura B).....	166
<b>FIGURA 22:</b> Resultados del IGT [(C+D)-(A+B)] en la fase de aprendizaje (bloques 1 y 2) y en la fase de ejecución (bloques 3, 4, 5), comparando los resultados entre pacientes con y sin fatiga. ....	167
<b>FIGURA 23:</b> Comparación de los resultados de persistencia en elecciones de riesgo entre pacientes con y sin fatiga. En la figura A se muestra el número de veces que el paciente escoge dos veces de forma consecutiva la carta A o B y en la figura B se muestra el número de veces que el paciente escoge dos veces consecutivas alguna carta de riesgo (AA, BB, AB, BA). Los resultados están expresados para cada bloque del IGT.....	169

### 1.3. - ÍNDICE DE ACRÓNIMOS

<b>ANOVA</b>	Análisis de la variancia
<b>ANCOVA</b>	Análisis de la covariancia
<b>BIS-11</b>	Escala de Impulsividad de Barratt
<b>CL-SNr</b>	Porción caudolateral de la Sustancia Negra <i>pars reticulata</i>
<b>CPFDL</b>	Córtex prefrontal dorsolateral
<b>CPFVM</b>	Córtex prefrontal ventromedial
<b>DA</b>	Dopamina
<b>DE</b>	Desviación estándar
<b>DF</b>	Del inglés, degree of freedom, Grados de libertad
<b>DGT</b>	Disk Gambling Task
<b>DM</b>	Diferencia media
<b>DSM-IV-TR</b>	Del inglés, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales-texto revisado.
<b>EFP</b>	Escala de Fatiga de Parkinson
<b>EP</b>	Enfermedad de Parkinson
<b>GPe</b>	Globo Pálido externo
<b>GPi</b>	Globo Pálido interno
<b>HAM-D</b>	Escala Hamilton de Depresión
<b>HY</b>	Estadío Hoehn Yahr
<b>IC</b>	Intervalo de confianza

<b>IGT</b>	Iowa Gambling Task
<b>IMAO</b>	Inhibidor de la monoaminoxidasa
<b>ISRS</b>	Inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina
<b>LARS</b>	Del inglés, <i>Lille Apathy Scale</i> , Escala de Apatía de Lille
<b>LARS-IA</b>	Escala de Apatía de Lille, dimensión <i>Iniciación de la Acción</i>
<b>LARS-E</b>	Escala de Apatía de Lille, dimensión <i>Emoción</i>
<b>LARS-CI</b>	Escala de Apatía de Lille, dimensión <i>Curiosidad Intelectual</i>
<b>LARS-A</b>	Escala de Apatía de Lille, dimensión <i>Autoconsciencia</i>
<b>LED</b>	Del inglés, levodopa equivalent dose, dosis equivalente de dopamina
<b>MD</b>	Núcleo talámico medio dorsal
<b>MIDI</b>	Del inglés, <i>Minnesota Inventory for Impulse Disorders</i> , Inventario de Minnesota para los Trastornos del Control de los Impulsivos
<b>MMSE</b>	Minimental State Examination
<b>MPTP</b>	1-metil-4-fenil-1, 2, 3, 6-tetrahidopiridina
<b>PET</b>	Tomografía por emisión de positrones
<b>REM</b>	Rapid Eye Movement
<b>SCID-1</b>	Entrevista clínica semiestructurada para los trastornos del eje I
<b>SHAPS</b>	Del inglés, <i>Snaith-Hamilton Pleasure Scale</i> , escala de placer de Snaith-Hamilton
<b>SNC</b>	Sistema Nervioso Central
<b>SNCc</b>	Sustancia Negra <i>pars compacta</i>
<b>SNCr</b>	Sustancia Negra <i>pars reticulata</i>

<b>SPI</b>	Síndrome de piernas inquietas
<b>SRSC</b>	Cuestionario de sensibilidad a la recompensa y sensibilidad al castigo
<b>STAI</b>	Inventario de Spielberger de Ansiedad
<b>TCI</b>	Trastorno del Control de los Impulsos
<b>TMT</b>	Trail Making Test
<b>TL</b>	Torre de Londres
<b>TL-TT</b>	Torre de Londres, <i>tiempo total de ejecución</i>
<b>TL-TI</b>	Torre de Londres, <i>tiempo de iniciación</i>
<b>TL-RC</b>	Torre de Londres, <i>resultados correctos</i>
<b>TL-EE</b>	Torre de Londres, <i>errores de ejecución</i>
<b>TL-VT</b>	Torre de Londres, <i>violación del tiempo de ejecución</i>
<b>TCSR</b>	Trastornos de Conducta del sueño REM
<b>UPDRS</b>	Del inglés, <i>Unified Parkinson's Disease Rating Scale</i> , escala unificada de la Enfermedad de Parkinson
<b>VA</b>	Núcleo talámico ventral anterior
<b>VL</b>	Núcleo talámico ventral lateral
<b>VLA</b>	Porción anterior del núcleo ventral lateral
<b>VLp</b>	Porción posterior del núcleo ventral posterior

## 2. Introducción

## **2.- INTRODUCCIÓN**

### **2.1- EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON**

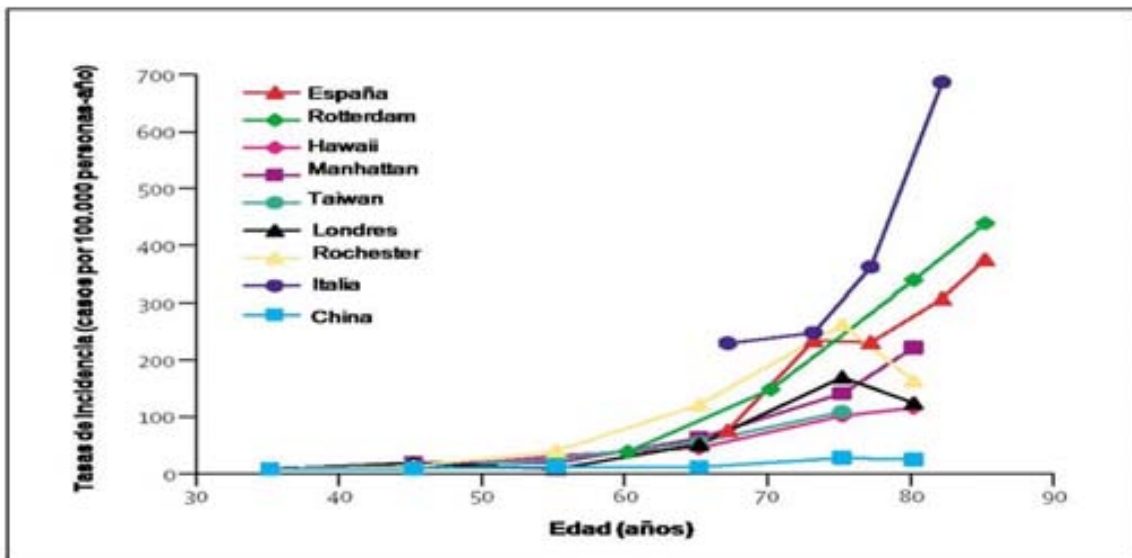
La Enfermedad de Parkinson (EP) es la segunda enfermedad neurodegenerativa en frecuencia después de la Enfermedad de Alzheimer y se espera que produzca un aumento en la carga social y económica de las sociedades, paralelo al envejecimiento de la población. La estimación tanto de la prevalencia como de la incidencia suele variar en función de la metodología aplicada, lo cual suele complicar la comparación entre estudios. Se estima que las tasas de incidencia estandarizadas oscilan entre 8-18/100.000 personas/año (de Lau y Breteler, 2006).

En la figura 1 están representadas las tasas de incidencia en función de la edad en los diferentes estudios prospectivos de base poblacional publicados en la literatura. Como se puede observar, la EP es infrecuente por debajo de los 50 años, pero comienza a presentar un pico por encima de los 60 años que aumenta con la edad.

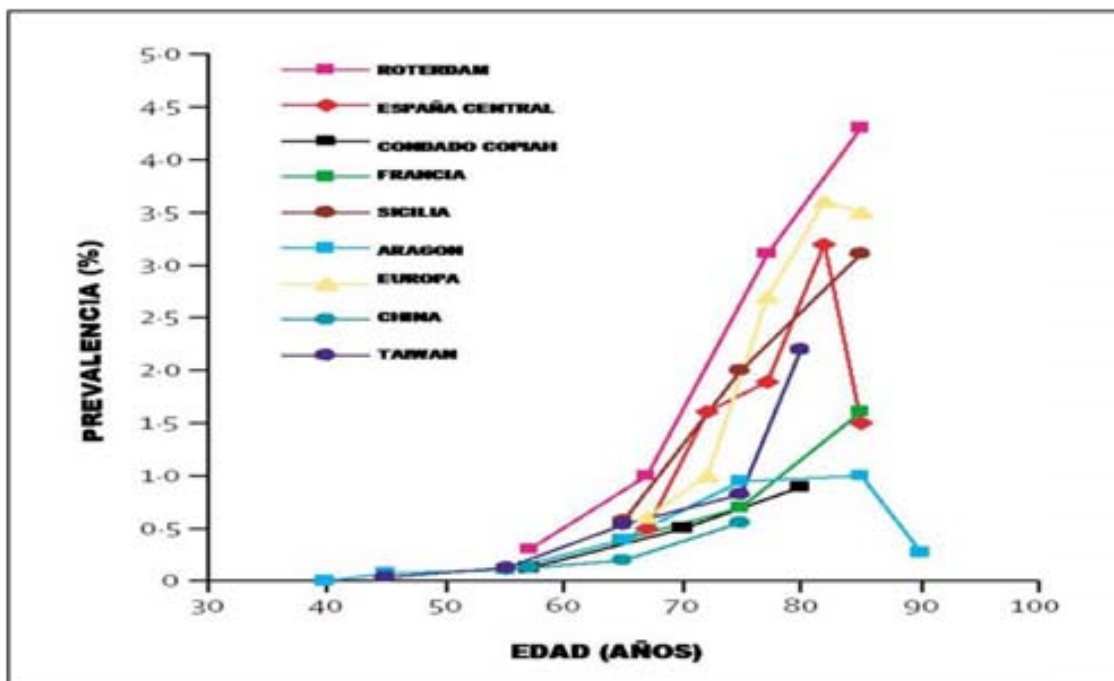
Por otro lado, se estima que la prevalencia de la EP en los países industrializados se sitúa en torno al 0.3% del total de la población, siendo alrededor del 1% en personas mayores de 60 años, tal y como queda reflejado en la figura 2 (Nussbaum y Ellis, 2003). Nuevamente, puede apreciarse que la EP es una condición claramente dependiente de la edad, siendo poco común antes de los 50 años y llegando hasta el 4% en los estratos etarios más altos.

Aunque se ha dicho que era una enfermedad infrecuente antes del siglo XIX, datos recientes de prevalencia no indican una notable variación global de la incidencia con el tiempo. Sin embargo, el análisis de los datos de mortalidad y prevalencia revela

que la mortalidad aumenta en los grupos de edad avanzada y disminuye en los de edad más joven.



**FIGURA 1:** Tasas de incidencia de la EP estratificadas por rangos de edad en los diversos estudios de base poblacional llevados a cabo (Baldereschi et al., 2000; Benito-Leon et al., 2004; Chen et al., 2001; de Lau et al., 2004; MacDonald et al., 2000; Mayeux et al., 1995; Morens et al., 1996; Rajput et al., 1984; Wang et al., 1991).

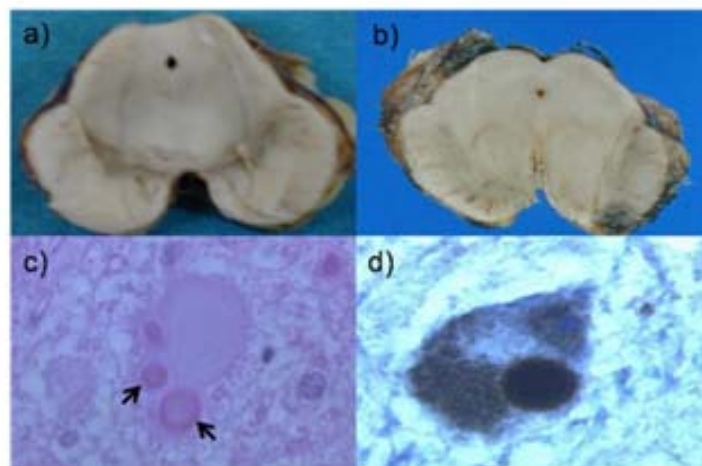


**FIGURA 2:** Prevalencia de la EP en los diferentes estudios de base poblacional. Adaptado de de Lau et al. (de Lau y Breteler, 2006).



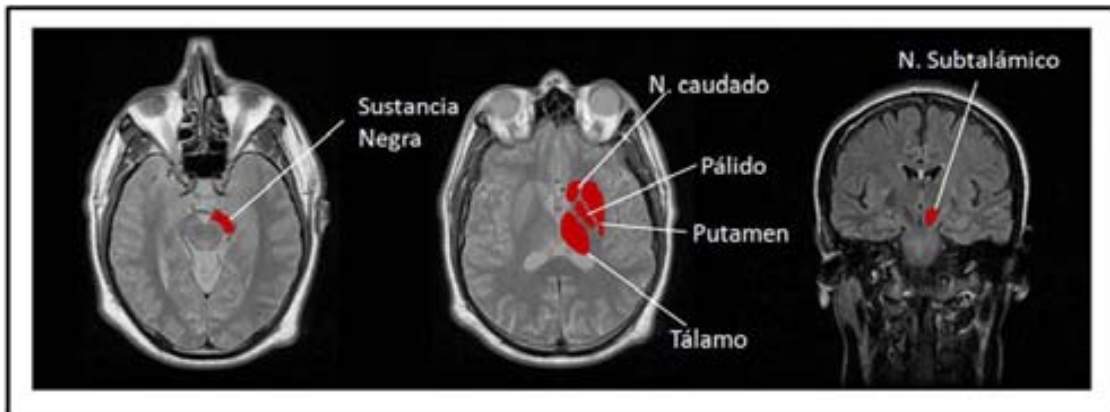
## 2.2- ETIOPATOGENIA DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

La EP se caracteriza principalmente por la degeneración progresiva de las neuronas dopaminérgicas localizadas en la sustancia negra *pars compacta* (SNc). Histopatológicamente, a nivel macroscópico, es característica la depigmentación de la misma (figura 3) mientras que a nivel microscópico es típico observar, en las neuronas supervivientes, la presencia de acúmulos intracitoplasmáticos de aspecto hialino y morfología concéntrica, denominados Cuerpos de Lewy, marcador histopatológico característico, aunque no exclusivo, de la EP (figura 3c). Los Cuerpos de Lewy están constituidos fundamentalmente por agregados proteicos que contienen  $\alpha$ -sinucleína como componente principal (figura 3d). La degeneración de las neuronas dopaminérgicas de la SNc se traduce en una disfunción del sistema nigroestriado, cuyo resultado es la aparición de los síntomas cardinales de la EP; a saber, temblor de reposo, rigidez, bradicinesia y alteración de los reflejos posturales, aunque esto último suele aparecer en fases tardías.



**FIGURA 3:** Anatomía Patológica de la EP. a) Visión macroscópica del mesencéfalo en un sujeto sano. b) Depigmentación de la sustancia negra en un sujeto afecto de EP. c) A nivel microscópico es característica la aparición de agregados proteicos de aspecto concéntrico e hialino, conocidos como Cuerpos de Lewy (flechas). Tinción hematoxilina-eosina. d) Tinción con anticuerpos frente a la  $\alpha$ -sinucleína, componente fundamental de los Cuerpos de Lewy. Cortesía de la Dra. Aranxa Ortega. Servidio de Anatomía Patológica. Hospital Universitari Vall d'Hebron.

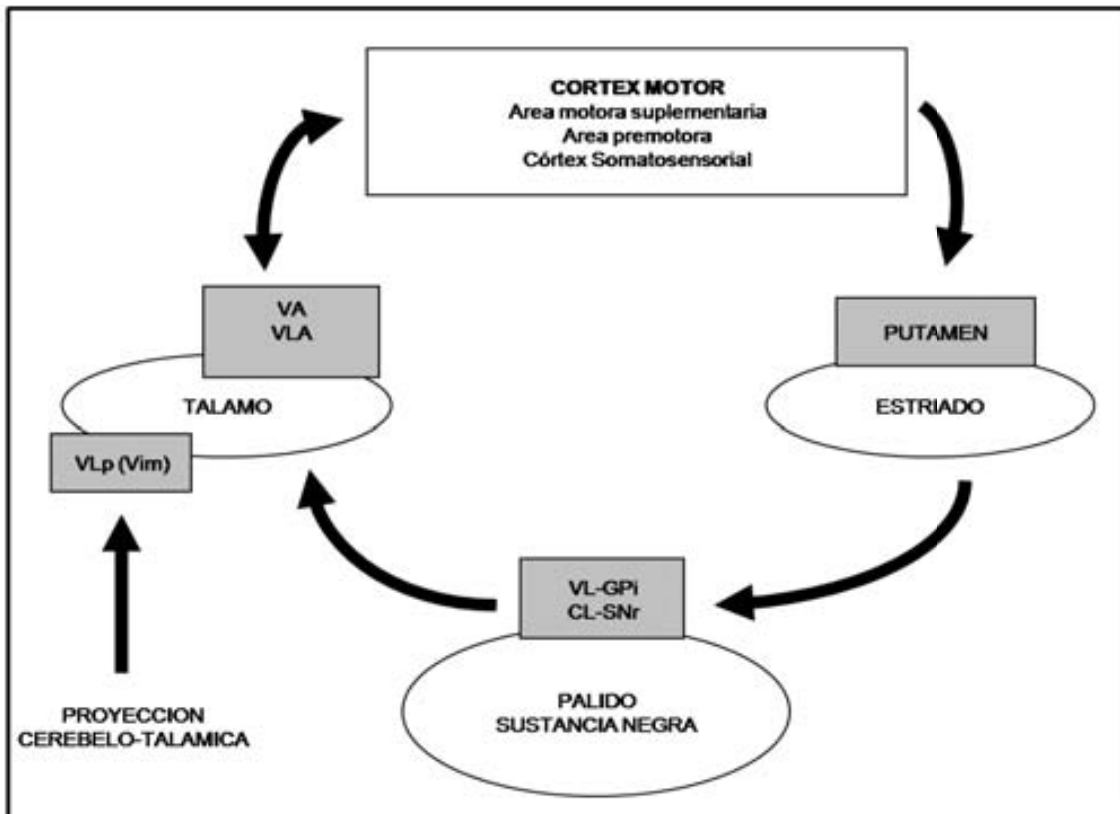
La EP es el paradigma de las enfermedades cuyo sustrato fisiopatológico subyace en los ganglios de la base. Éstos son un grupo de núcleos funcionalmente relacionados e interconectados entre sí. Los cuatro núcleos principales son el estriado (compuesto por el núcleo caudado y putamen), el pálido, el núcleo subtalámico y la sustancia negra, tal y como puede observarse en la figura 4.



**FIGURA 4:** Imágenes de Resonancia Magnética que muestran la anatomía de los ganglios de la base.

A nivel funcional, los ganglios de la base están organizados mediante una serie de circuitos cortico-subcorticales, segregados y dispuestos en paralelo. Mucho de lo que se conoce en la actualidad sobre la anatomía y fisiología de estas estructuras deriva de los trabajos clásicos realizados a finales de la década de los 80 del pasado siglo por Albin, Alexander y DeLong (Albin et al., 1989; Alexander et al., 1986). El hallazgo más relevante de su trabajo es la descripción de la red de circuitos que se establece desde los ganglios basales hasta estructuras talamocorticales. Estos circuitos córtico-estriato-pálido-tálamo-corticales se entienden como redes neuronales que incluyen proyecciones desde áreas corticales específicas hasta áreas dentro de estructuras subcorticales que proyectan de forma recurrente, como si fuese un circuito cerrado, a las mismas áreas corticales a través de núcleos de relevo específicos situados en el tálamo. En este

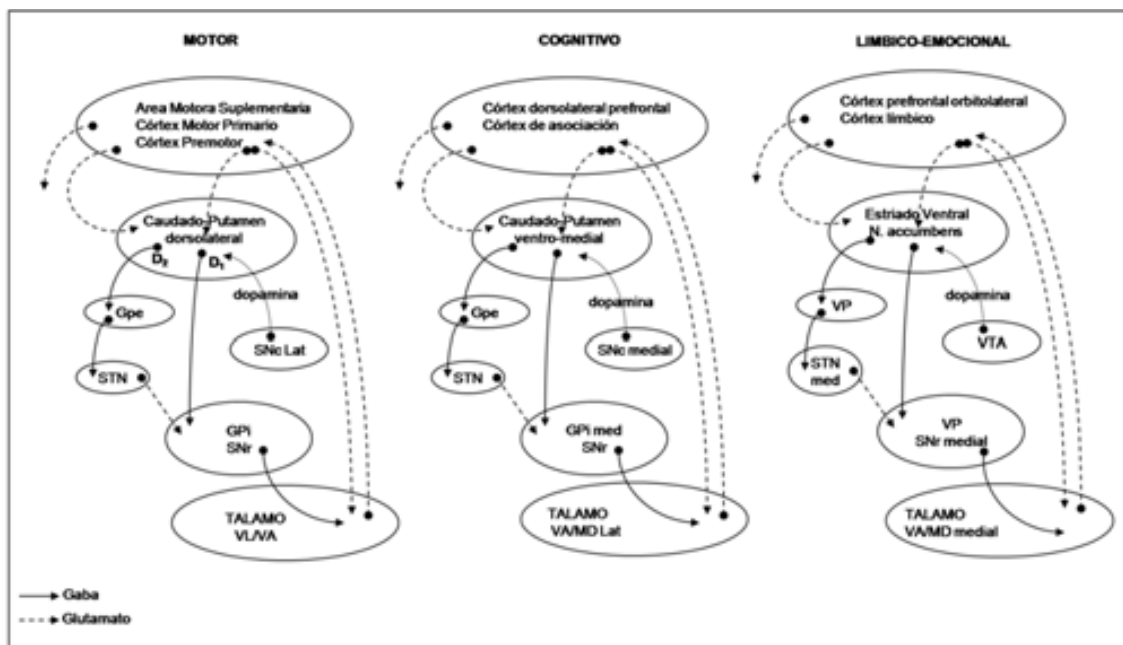
esquema, las estructuras estriatales (caudado y putamen) sirven como estación de entrada, mientras que el globo pálido interno (GPi) y la sustancia negra, *pars reticulata* (SNr), sirven como punto de salida de los ganglios de la base (Wichmann y DeLong, 2003), tal y como se representa de forma esquemática en la figura 5.



**FIGURA 5:** Vista general del modelo propuesto por DeLong de la red de circuitos que se establecen entre los ganglios de la base y estructuras tálamo-corticales, denominados circuitos cortico-estriato-pálido-tálamo-corticales. VA: Núcleo talámico ventral anterior. VLA: Porción anterior del núcleo ventral lateral. VLP: Porción posterior del núcleo ventral posterior. VL-GPi: Porción ventrolateral del globo pálido, pars interna. CL-SNr: Porción caudolateral de la sustancia nigra pars reticulata.

La función de cada circuito está determinada por el área cortical con la que se relaciona. Así, se suelen distinguir principalmente tres vías dopaminérgicas largas basadas en sus conexiones con el córtex. De forma sucinta, cabe destacar una vía sensitivo-motora (meso-estriatal), una cognitiva (meso-cortical) y una afectiva (meso-límbica). El estriado dorsal (compuesto fundamentalmente por el putamen y parte del

caudado) recibe aferencias procedentes tanto de la corteza motora, áreas de asociación y córtex prefrontal, como de las neuronas dopaminérgicas de la SNc. En el circuito motor el córtex sensitivo-motor se conecta con el córtex motor/premotor vía putamen. A través del núcleo caudado, el circuito cognitivo conecta el córtex asociativo (cognitivo) con el córtex dorsolateral prefrontal y a través del núcleo accumbens, el área límbica se conecta con el córtex prefrontal orbitolateral mediante el circuito límbico o emocional figura 6.



**FIGURA 6:** Representación esquemática de las principales vías dopaminérgicas largas y de las conexiones neuronales en los circuitos de los ganglios basales, como modelo de conexiones múltiples, organizadas en paralelo pero segregadas funcionalmente.

La etiología de la mayoría de casos de EP sigue sin conocerse. En más del 90% de los mismos, la enfermedad se desarrolla como un trastorno esporádico, es decir, sin ningún vínculo genético evidente, pero en el resto de los casos la enfermedad tiene un componente genético indudable.

### **2.2.1.- HIPÓTESIS AMBIENTAL O TÓXICO-METABÓLICA**

La hipótesis etiológica actual más plausible es que la EP podría ser el resultado de una interacción compleja entre factores tóxico-ambientales, rasgos de predisposición genética y el envejecimiento natural. Teniendo en cuenta esta visión multifactorial, la EP se produciría únicamente cuando coincidiesen, en un sujeto dado, tanto una variante genética predisponente como una exposición ambiental perjudicial. En este supuesto, una variación genética no causaría necesariamente la enfermedad sino que más bien influiría en la vulnerabilidad de la persona hacia determinados factores ambientales. Por lo tanto, sería posible que la persona no herede el estado de enfermedad en sí en la mayoría de los casos, sino un grupo de rasgos de vulnerabilidad a determinados factores ambientales que aumentarían el riesgo de padecerla.

La observación en 1983 que varios sujetos desarrollaron los típicos signos de la EP tras la inyección intravenosa de drogas contaminadas con 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidopiridina (MPTP), y la subsiguiente demostración que el MPTP dañaba de forma selectiva las células dopaminérgicas de la SNc (Langston et al., 1983) condujo a la hipótesis de que la exposición a toxinas medioambientales podría estar relacionada con el riesgo de desarrollar la EP. Según esta teoría, la neurodegeneración que tiene lugar en la EP estaría provocada por la exposición a toxinas que producirían un daño selectivo a nivel de las neuronas dopaminérgicas. Sin embargo, la naturaleza progresiva de la degeneración y de la enfermedad hace pensar que la exposición tendría que ser persistente para provocar una lesión mantenida o bien, ser una exposición puntual que inicie una cascada de fenómenos dañinos que se autoperpetúen. El MPTP es el único agente ambiental que se ha relacionado directamente con la aparición de un parkinsonismo sensible a la L-dopa, clínicamente indistinguible de la EP. Desde el

descubrimiento del MPTP se ha intentado establecer, mediante diversos estudios epidemiológicos, la existencia de asociación entre factores ambientales tales como la exposición a pesticidas y herbicidas, la residencia en un ambiente rural o la exposición a aguas de pozo o residuales, y el desarrollo de la enfermedad. La evidencia apunta de forma consistente hacia una asociación positiva entre la exposición a pesticidas y herbicidas pero, aunque los resultados han sido estadísticamente significativos, esta relación se ha observado únicamente en la mitad de los estudios. Un metaanálisis de los mismos ha podido determinar una Odds Ratio de 1.94 (IC 95% 1.49-2.53) respecto a la exposición a pesticidas (Priyadarshi et al., 2000).

Algunos autores han sugerido una relación entre esta enfermedad y la exposición profesional a determinados productos de la industria de la madera, metales y aleaciones, incluyendo manganeso, hierro, aluminio, cobre, plomo, mercurio, resinas, pegamentos, pinturas y petróleo, solventes y otros productos químicos (Koller et al., 1990). Sin embargo, otros autores no han encontrado aumento de riesgo por exposición a solventes, otros productos químicos industriales o a metales (Liou et al., 1997).

### **2.2.2.- HIPÓTESIS GENÉTICA**

La hipótesis genética surge como consecuencia de la observación de que los familiares de primer grado de pacientes con EP esporádica presentan entre dos y tres veces más probabilidad de desarrollarla que los familiares de controles sin EP (Marder et al., 2003); es decir, aproximadamente el 15% de los pacientes tienen familiares de primer grado con la enfermedad. En contraposición a los resultados mencionados de estudios caso-control, los estudios clínicos en gemelos no han sido capaces de concluir si los factores genéticos juegan un papel primordial en la EP (Viergege et al., 1992). Las

investigaciones iniciales llevadas a cabo en un número relativamente pequeño de casos, encontraron un rango de concordancia, para el desarrollo de la EP, similar en gemelos monocigóticos y dicigóticos, mientras que en un estudio con un tamaño muestral mayor (163 parejas de gemelos) sólo encontró afectación del otro gemelo en 18 casos y, al igual que en los estudios previos, el rango de concordancia fue similar en monocigotos y dicigotos (Marsden, 1987; Marttila et al., 1988), lo cual no apoyaría que un supuesto componente genético sea determinante en el desarrollo de la enfermedad, ya que si así fuese se debería esperar un rango de concordancia superior en los gemelos monocigotos (Tanner et al., 1999). Sin embargo, en gemelos con la enfermedad iniciada antes de los cincuenta años, la tasa de concordancia en gemelos monocigotos aumentaba significativamente. Estos datos sugieren que los factores genéticos contribuyen significativamente al desarrollo de la EP en las personas en las que ésta debuta a una edad temprana.

El interés por los factores genéticos se ha visto incrementado de manera evidente tras el hallazgo en 1997 de que mutaciones en el gen que codifica la  $\alpha$ -sinucleína provocan una forma rara de EP, por lo que los estudios de genética molecular se han orientado a la identificación de genes cuyas mutaciones son responsables de la enfermedad en familias concretas con patrones de herencia autosómico dominante o recesiva. De esta manera, se han identificado diversos *loci* (PARK1-PARK13) en los cuales se han descrito 5 genes responsables ( $\alpha$ -sinucleína, parkina, UCHL-1, DJ-1 y LRRK2 o dardarina), tal y como queda reflejado en la tabla 1. Estos genes se han implicado en la aparición de la enfermedad, especialmente en los casos de inicio temprano. Además, se ha demostrado que algunos defectos genéticos conocidos, como los genes de la ataxia espinocerebelosa y premutaciones en el gen del retraso mental

ligado al cromosoma X frágil (FMRI), están relacionados con un síndrome parkinsoniano (Jacquemont et al., 2004).

El conjunto de estos datos sugiere que los factores genéticos son importantes en la etiología de la EP, pero sigue sin saberse con exactitud si esto representa una contribución importante restringida a un pequeño número de casos o una contribución de menor trascendencia relacionada con la mayoría de casos.

**TABLA 1:** Genes relacionados con la EP

<b>LOCUS/ GEN</b>	<b>HERENCIA</b>	<b>INICIO</b>	<b>POSICION</b>	<b>GEN</b>	<b>ATIPICIDAD CLINICA</b>
<b>PARK1</b>	Dominante	≈40	4q21	α-sinucleína	Baja prevalencia de temblor. Demencia en algunos sujetos.
<b>PARK2</b>	Recesiva	20-40	6q25	Parkin	Frecuente distonía pie y discinesias inducidas por L-Dopa. Progresión lenta.
<b>PARK3</b>	Dominante	≈60	2p13	¿?	Demencia en algunos sujetos. Progresión rápida.
<b>PARK4</b>	Dominante	30-60	4q21	α-sinucleína	Demencia. Temblor postural. Disautonomía. Progresión rápida.
<b>PARK5</b>	Dominante	≈50	4p14	UCHL-1	Ninguna.
<b>PARK6</b>	Recesiva	30-40	1p35-37	PINK1	Progresión lenta.
<b>PARK7</b>	Recesiva	30-40	1p38	DJ-1	Progresión lenta. Síntomas psiquiátricos.
<b>PARK8</b>	Dominante	≈60	12cen	LRRK2	No
<b>PARK9</b>	Recesiva	20-40	1p36	ATP13A2	Espasticidad. Parálisis supranuclear. Demencia.
<b>PARK10</b>	Dominante ¿?	50-60	1p32	¿?	No
<b>PARK11</b>	Dominante ¿?	Tardío	2q34	¿?	No
<b>PARK12</b>	Ligada-X	Tardío	2q11	¿?	No
<b>PARK13</b>	Dominante ¿?	Tardío	2p12	HTRA2	No



### **2.2.3.- DISFUNCIÓN MITOCONDRIAL Y ESTRÉS OXIDATIVO**

Como se ha mencionado previamente, las formas genéticas son responsables de un porcentaje mínimo de casos de EP, sin embargo el estudio exhaustivo de estos casos y la semejanza fenotípica entre la EP familiar y la esporádica sugiere que ambos trastornos puedan compartir mecanismos de neurodegeneración similares. Según esto, los posibles factores etiológicos implicados convergerían en una de las hipótesis patogénicas más verosímiles que hablan a favor de la existencia de una alteración en la degradación de las proteínas, con una acumulación secundaria de proteínas plegadas de forma incorrecta (Vila y Przedborski, 2004). La otra teoría atribuye la responsabilidad del proceso de la muerte neuronal a la presencia de disfunción mitocondrial, estrés oxidativo, inflamación, excitotoxicidad y apoptosis. Esta teoría se apoya en la evidencia obtenida en las últimas décadas procedente de los estudios histopatológicos en humanos (Olanow et al., 2003). El estrés oxidativo fue el primer factor patógeno tenido en cuenta como contribuyente a la degeneración de las neuronas dopaminérgicas. Esta hipótesis se basa en el potencial que presenta el metabolismo oxidativo de la dopamina para generar peróxidos, quinonas, radicales hidroxilo y otras especies reactivas de oxígeno capaces de crear un estado de estrés oxidativo en las neuronas de la SNc. El SNC en general y, la SNc en particular, son muy susceptibles a los fenómenos oxidativos. Datos que apoyan esta teoría son fruto de los hallazgos postmortem, entre los que se encuentra una reducción significativa de los niveles de glutatión reducido (principal antioxidante cerebral) y un aumento significativo de los niveles de hierro, pro-oxidante que promueve la formación de radicales hidroxilo libres altamente reactivos (Jenner y Olanow, 1996). Estos dos factores conducirían al desarrollo de daño oxidativo en una gran variedad de moléculas críticas en la maquinaria celular tales como proteínas, lípidos y ácidos nucleicos.

Por otro lado, la disfunción mitocondrial también ha despertado un interés considerable como factor de riesgo para la muerte neuronal en la EP. Esta relación también se basa en los hallazgos bioquímicos e histológicos obtenidos a partir de muestras de SNc de pacientes con EP. Entre los hallazgos destacan la presencia de un defecto en el complejo I de la cadena respiratoria mitocondrial y alteraciones en los niveles de la alfa-cetoglutarato dehidrogenasa (Schapira et al., 1998). A su favor también se encuentra el hecho de que la administración de toxinas como el MPTP y otras que inhiben el complejo I mitocondrial inducen degeneración dopaminérgica y un modelo de EP tanto en humanos como en animales (Langston et al., 1983). Sin embargo, sólo el 40% de los enfermos con EP presentan alteraciones en el complejo I de la cadena respiratoria y las investigaciones del genoma mitocondrial han fracasado en el hallazgo de una mutación específica que suponga el desarrollo de EP (Howell et al., 2005). Además, hay que añadir que las toxinas que inhiben el complejo I no reproducen la degeneración en sistemas no dopaminérgicos, que sí tienen lugar en la EP.

Asimismo, los fenómenos inflamatorios son una característica de la neuropatología en la EP y, datos cada vez más numerosos respaldan su contribución en la neurodegeneración que acontece en esta enfermedad (Vila et al., 2001). Los estudios mediante inmunohistoquímica han demostrado la presencia de activación microglial, un incremento en la expresión de citocinas y una sobre-regulación de los factores asociados a la inflamación tanto en el estriado como en el líquido cefalorraquídeo de los enfermos con EP (Hartmann et al., 2002).

Otro factor a tener en cuenta es la excitotoxicidad. Ésta ocurre como consecuencia de un incremento en los niveles de calcio libre a nivel citosólico, mediado por el glutamato. Ello provocaría un daño mitocondrial con la formación y aparición de

moléculas oxidadas como el peroxinitrato. Aunque existe poca evidencia directa que apoye la presencia de excitotoxicidad en la EP, se ha descrito que moléculas antagonistas de los receptores NMDA proporcionarían protección frente a la neurotoxicidad inducida por el MPPP<sup>+</sup> (Turski et al., 1991) y los niveles de 3-nitrosamina (un marcador de la formación de peroxinitratos) están aumentados en la SN de los pacientes con EP (Dauer et al., 2002).

Por último, también existe una evidencia cada vez más creciente que sugiere que la muerte celular puede ocurrir mediante un proceso apoptótico (Gerlach et al., 1997). Estudios experimentales han puesto de manifiesto la presencia de un incremento en las células que expresan marcadores de apoptosis, con tinciones intranucleares positivas para el ADN fragmentado y agrupaciones de cromatina. Así, la exposición de neuronas de la SNc de ratas a 6-hidroxi-dopamina provoca la muerte neuronal en un periodo que oscila entre las 12 horas (Jeon et al., 1995) y los 14 días (He et al., 2000) a través de la activación de las caspasas (Dodel et al., 1999), moléculas implicadas en los programas de muerte neuronal. En el modelo de ratón tratado con MPTP se ha descrito la presencia de cambios apoptóticos en la SNc a partir de las 72 horas tras la administración del tóxico y estos cambios parecen estar mediados por la activación de la vía dependiente de la caspasa 3 (Turmel et al., 2001), aunque también se ha descrito el potencial papel de la caspasa 8 en este proceso (Hartmann et al., 2001).

Por lo descrito hasta ahora, se han comunicado una gran variedad de toxinas y ocupaciones asociadas a la EP pero no se ha conseguido demostrar de forma definitiva que dichos factores desempeñen una función causal. Como se ha mencionado anteriormente, existen varios cambios celulares, moleculares y bioquímicos que subyacen en la patogenia de la EP aunque no se ha determinado todavía la secuencia

exacta mediante la cual las células dopaminérgicas se destruyen, ni está totalmente claro cuál de estas anomalías (estrés oxidativo, disfunción mitocondrial, inflamación, excitotoxicidad y apoptosis), si es que hay alguna, es la principal, o cómo se relacionan estos defectos entre sí. Sin embargo, en los últimos años han confluído varias líneas de investigación para indicar que, en la etiopatogenia de las formas familiar y esporádica de la EP, podrían desempeñar una función fundamental los defectos del sistema ubiquitina-proteasoma (SUP) y su capacidad para eliminar las proteínas no deseadas.

El depósito anormal de proteínas en el cerebro en forma de grandes agregados es una característica típica de muchas enfermedades neurodegenerativas relacionadas con la edad. Además de las diferencias en la composición y localización de estas inclusiones, su presencia en numerosas enfermedades neurológicas indicaría que estos acúmulos de proteínas podrían ser tóxicos para las neuronas. Los agregados intraneuronales observados en la EP, pueden producir daño directo, posiblemente mediante deformación celular o interferencia del tráfico intracelular (Dauer y Przedborski, 2003).

En la figura 7 quedan resumidos los mecanismos descritos. Queda por saber por qué cada uno de estos posibles factores patógenos no se encuentra en todos los enfermos y por qué los cambios no se encuentran con la misma distribución que el patrón de neurodegeneración que acontece en la EP. Por todo ello, parece que aún queda mucho por conocer de la patogenia de esta enfermedad y que se deben contestar interrogantes importantes. No obstante, a la vista de los datos, parece que se puede concluir que en el origen de la enfermedad confluyen varias causas diferentes, por lo que quizás es mejor hablar de un síndrome más que una única entidad.



**FIGURA 7:** Representación esquemática en la que se ilustra la hipotética red etiopatogénica en la cual una variedad de factores etiológicos potenciales pueden provocar la muerte celular por medio de una cascada de eventos en las que se pueden ver envueltos diversos mecanismos. Este esquema intenta representar la hipótesis de que ningún factor etiopatogénico es necesariamente esencial para que ocurra la muerte celular, que cualquiera de los factores puede ser el elemento desencadenante y que el patrón de muerte celular puede diferir entre diversos individuos. Adaptado de Olanow et al. (Olanow, 2007).

## 2.3- SÍNTOMAS NO-MOTORES

### 2.3.1- GENERALIDADES

Tradicionalmente se ha considerado a la EP como una enfermedad puramente motora. Sin embargo, existe una evidencia cada vez mayor de que también la degeneración afecta a otras poblaciones neuronales no dopaminérgicas, selectas pero heterogéneas, como los grupos neuronales presentes en los núcleos aminérgicos del tronco del encéfalo (noradrenérgicos y serotoninérgicos), en el núcleo basal de Meynert (colinérgico), así como neuronas hipotalámicas y corticales (particularmente las situadas

en el giro cingulado y en el córtex entorrinal). La degeneración neuronal también afecta al bulbo olfatorio, ganglios simpáticos y neuronas parasimpáticas del tracto digestivo. Todo ello ampliaría el espectro de manifestaciones clínicas de la enfermedad con la aparición de sintomatología psiquiátrica, disautonómica, cognitiva o alteraciones de la olfacción, no explicables del todo por el déficit dopaminérgico. En la tabla 2 se listan las localizaciones neurológicas en las que puede haber pérdida neuronal en la EP. Observando la diversidad de localizaciones es fácil hacerse una idea de la pluralidad de síntomas que pueden aparecer en esta enfermedad.

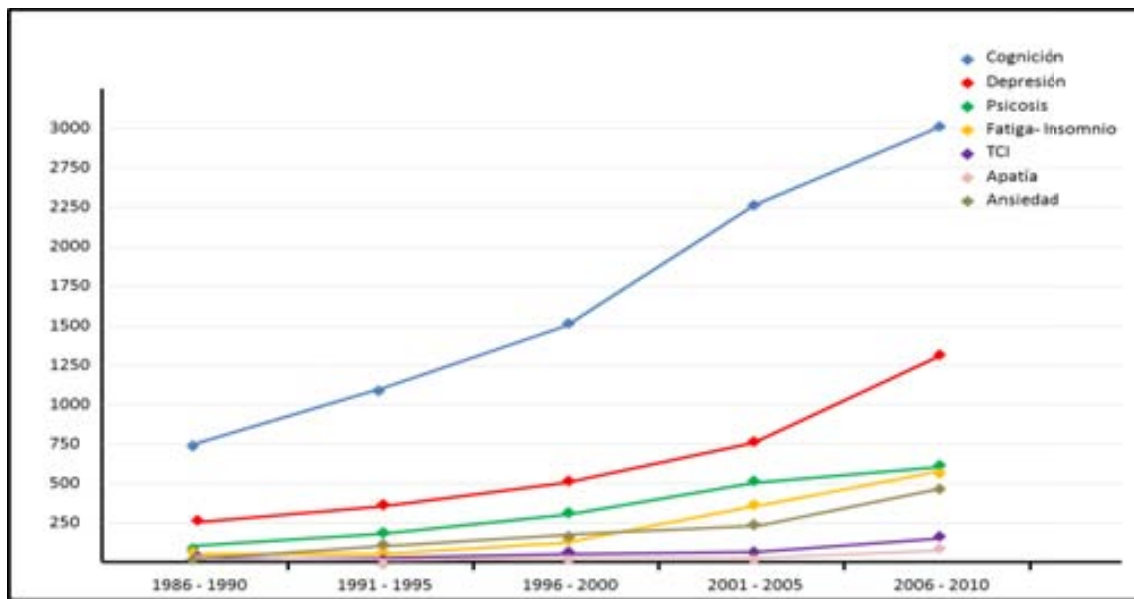
**TABLA 2:** Localizaciones con pérdida neuronal en la EP

<b>LOCALIZACIÓN DE LA PERDIDA NEURONAL EN LA EP:</b>	
Sustancia negra <i>pars compacta</i>	Sistema nervioso autonómico
Locus cerúleo	Hipotálamo
Área tegmental ventral	Núcleo de Edinger-Westphal
Núcleo parabraquial	Núcleo vago dorsal
Núcleo basal de Meynert	Columnas celulares intermediolaterales
Núcleo Rafe	Ganglios simpáticos
Núcleo pedúnculo pontino	Ganglios parasimpáticos
Regiones límbicas	Plexo mesentérico del esófago y el colon

Los aspectos cognitivos y psicopatológicos de la EP se han ignorado en gran medida durante muchos años. Esto obedece, en parte, a la descripción inicial de la enfermedad, en la que se consideraba que el intelecto se mantenía intacto y que cursaba únicamente con síntomas motores, descripción que venía reforzada por la falta de observación de otros síntomas tardíos no diagnosticados por la breve supervivencia de estos enfermos en el pasado (Parkinson, 2002). Gracias a los avances terapéuticos actuales, los pacientes presentan una supervivencia notablemente prolongada, con esperanzas de vida próximas a las de sus coetáneos sanos. Como consecuencia, con la aparición del tratamiento con levodopa a mediados de la década de los 60 del siglo pasado, se observó que los pacientes también presentaban síntomas psicóticos (Cotzias

et al., 1967). Éste fue uno de los primeros indicios de la asociación de síntomas motores con otros de carácter psicopatológico en esta enfermedad. Progresivamente, y a medida que se ha ido optimizado el tratamiento de los síntomas motores, se ha constatado que estos pacientes también presentan otros síntomas definidos como no-motores, los cuales son muy frecuentes y repercuten negativamente en su calidad de vida. Por este motivo, actualmente algunos autores sugieren que sería recomendable conceptualizar a la EP como un trastorno neuropsiquiátrico. Bajo esta consideración, se entiende que el abordaje de los pacientes debe ser integral y multidisciplinar (Weintraub y Burn, 2011).

La literatura científica ha facilitado el conocimiento del carácter multisintomático de la EP y a su vez se ha visto condicionada por el mismo. Es por ello, que en revistas especializadas en trastornos del movimiento cada vez son más frecuentes los estudios que abordan los síntomas no-motores, siendo esto especialmente cierto durante la última década. En la figura 8 queda reflejada la evolución del número de publicaciones referentes a diferentes síntomas psicopatológicos durante los últimos años. Se observa un incremento sostenido en la publicación relativa a todos los síntomas, siendo especialmente relevante en relación con la sintomatología cognitiva y la depresión.



**FIGURA 8:** Evolución del número de publicaciones referentes a diferentes síntomas psicopatológicos presentados por los pacientes con EP. Adaptado de Weintraub et al. (Weintraub y Burn, 2011).

Los síntomas no-motores pueden preceder al debut de los síntomas motores. De hecho, es conocido que existe una fase premotora durante la cual la degeneración nigroestriatal todavía no tiene un correlato clínico motor, y en la que en algunos pacientes ya está presente la degeneración de neuronas noradrenérgicas, serotoninérgicas y colinérgicas (Braak et al., 2003). La duración de esta fase premotora es variable y no es bien conocida, habiéndose establecido que puede oscilar desde unos años hasta décadas, siendo lo más frecuente entre 10 y 13 años de duración (Marek y Jennings, 2009). Durante la misma, se ha observado que los pacientes consultan al médico más frecuentemente que los controles aparejados por edad y género (Gonera et al., 1997). Sin embargo, estos síntomas y signos de forma aislada son inespecíficos y frecuentemente pasan inadvertidos hasta que tienen una mayor repercusión clínica o se asocian con los síntomas motores (Gaenslen et al., 2011; Wolters, 2008). En la tabla 3 se resumen los diferentes síntomas no-motores que pueden referir los pacientes en



función de su correlato anatómico, los diferentes sistemas afectados y los estadios de Braak y Braak.

**TABLA 3:** Relación entre síntomas no-motores, estadios de Braak y Braak y región anatómica afecta

REGIÓN ANATÓMICA	ESTADÍO DE BRAAK	SÍNTOMAS NO-MOTORES
<b>Sistema Nervioso Autónomo</b>		
Ganglio simpático (paravertebral, celíaco)	1-6	Síntomas vegetativos
Plexo gastrointestinal	1-6	Estreñimiento
Plexo pélvico	1-6	Nicturia, impotencia, urgencia miccional
Cardíaco	1-6	Hipotensión ortostática
Glándula adrenal	¿?	Fatiga
<b>Piel</b>		
Nervios epidérmicos	2-6	Disestesias, dolor
<b>Bulbo olfatorio</b>		
Núcleo olfatorio anterior	1	Hiposmia
<b>Medula</b>		
Nervio vago dorsal motor	1	Síntomas vegetativos, digestivos y urinarios
<b>Protuberancia</b>		
Locus cerúleo, núcleos del Rafe, núcleo tegmental lateral	2	Depresión, trastornos del sueño, trastorno de conducta de la fase REM ¿Fatiga central?
<b>Mesencéfalo</b>		
Sustancia negra	3	Síntomas motores clásicos
<b>Diencefalo</b>		
	3,4	Trastornos del sueño, cambios ponderales
<b>Prosencéfalo basal</b>		
Núcleo basal de Meynert	4	Trastornos de conducta, síntomas afectivos, disfunción ejecutiva
Amígdala, hipocampo	3,4	Síntomas depresivos, ansiedad
<b>Neocórtex</b>		
Córtex prefrontal	5	Deterioro cognitivo, demencia
Córtex temporo-parietal	6	Síntomas psicóticos
<b>Retina</b>		
	¿?	Diplopia, dificultad de acomodación

Adaptado de Jellinger et al. (Jellinger, 2009)

Si bien es cierto que la enfermedad puede cursar con un conjunto de síntomas motores y no-motores, hay que señalar que no todos se presentan en todos los pacientes y que su aparición suele ser progresiva. Además, algunos síntomas tienden a agregarse en un mismo paciente (Reijnders et al., 2009). Para entender este cronograma clínico es

conveniente conocer la progresión neuropatogénica de la enfermedad. En el año 1980, Oppenheimer sugirió que la EP se asociaba con la presencia de Cuerpos de Lewy tanto en el sistema nervioso central como periférico. Esta observación permitió iniciar unos primeros estudios que abordaban la interrelación clínico-patológica, considerando que la localización regional específica de los Cuerpos de Lewy se traducían en la aparición de un patrón progresivo de síntomas (Oppenheimer, 1980). Siguiendo este mismo principio y ya conociendo la topografía evolutiva de la aparición de Cuerpos de Lewy y de  $\alpha$ -sinucleína, Braak sugirió que la EP tenía su origen fuera del SNC. En su opinión, un patógeno todavía desconocido, cruzaría la mucosa intestinal y migraría a través de los axones y cuerpos neuronales de las neuronas post y pre-ganglionares. La primera región afectada sería el bulbo olfatorio (estadio de Braak y Braak 1), hecho que explicaría la elevada frecuencia de hiposmia antes del diagnóstico de los síntomas motores. Durante esta fase también se pueden afectar el núcleo dorsal motor del nervio vago y la zona reticular intermedia. La neurodegeneración de estas estructuras puede conducir a la aparición de problemas gastrointestinales. En el segundo estadio de Braak y Braak se afectarían los núcleos sensoriales del tronco del encéfalo, dentro de los que están incluidos tanto el cuerpo cerúleo como los núcleos del Rafe. Su afectación condicionaría una disfunción noradrenérgica y serotoninérgica, respectivamente. Por este motivo, durante esta fase los pacientes pueden presentar depresión, ansiedad, dolor, trastornos del sueño y síntomas neurocognitivos. En el tercer estadio de Braak y Braak se afectarían los núcleos pedúnculo-pontinos, hecho que se puede traducir en la aparición de trastornos de conducta de la fase REM y alteraciones disejecutivas. En este estadio se inicia el depósito de  $\alpha$ -sinucleína en la sustancia negra. Sin embargo, tienen que pasar entre unos 4 y 6 años hasta que esta afectación se traduzca en sintomatología motora (Marek et al., 2001). En el ínterin entre el estadio 3 y 4 de Braak y Braak, se

inicia la afectación del área tegmental ventral cuya interconexión con el lóbulo frontal conduce a una amplificación de los déficits neuropsicológicos iniciados con la afectación de los núcleos pedúnculo-pontinos. En el estadio 4 aparece una disfunción colinérgica secundaria a la afectación del núcleo de Meynert así como una afectación de la amígdala y del mesocórtex temporal anterior. En este momento pueden empeorar los síntomas cognitivos y aparecer síntomas emocionales, conductuales y mnésicos. En los estadios 5 y 6 la neurodegeneración afecta al neocórtex, hecho que puede conllevar una mayor disfunción cognitiva cortical y la aparición de demencia (Gaenslen et al., 2011).

A pesar de que la cronología sintomática descrita por Braak constituye un modelo vigente que permite comprender la progresiva aparición de los diferentes síntomas, actualmente algunos autores lo ponen en duda. Uno de los argumentos esgrimidos es que se centra sólo en la observación de la presencia de Cuerpos de Lewy y de  $\alpha$ -sinucleína y considera que la evolución y semiología de los pacientes es constante en todos ellos (Jellinger, 2009). No obstante, hay que destacar que la presentación clínica de los pacientes en estadios iniciales es heterogénea, hecho que permite delimitar diferentes fenotipos en base a la sintomatología motora (temblor de reposo respecto a rigidez y bradicinesia y/o inestabilidad postural), a la velocidad de progresión de los síntomas (rápido respecto lento) y a la edad de debut (precoz respecto tardía). Se han descrito diferencias evolutivas entre estos grupos. En concreto, los pacientes con un fenotipo con predominio de la inestabilidad postural y un inicio tardío suelen tener peor pronóstico que los que debutan a una edad precoz y presentan un fenotipo tremórico (Halliday y McCann, 2010). Halliday ha descrito tres subtipos de pacientes en base a estos datos: un primer subtipo que cursa con elevada gravedad inicial, con predominio de la rigidez y con síntomas precoces de demencia, el cual

cumpliría los criterios clínicos de demencia por Cuerpos de Lewy; un segundo subtipo que se caracteriza por un debut en una edad tardía (en torno a los 70 años) y se suele asociar de forma precoz a demencia, cumpliendo criterios de demencia asociada a la EP; y un tercer subtipo que es el presentado por los pacientes que debutan antes de los 70 años y desarrollarían demencia en estadios muy tardíos. Según esta hipótesis, este tercer patrón evolutivo definiría a la EP idiopática. La existencia de estos subtipos de pacientes, sugiere que la evolución de la neuropatología subyacente es diferente entre ellos. Estudios *postmortem* apoyan esta observación, aunque sus conclusiones aún son preliminares. En el caso de los pacientes con un debut tardío de la enfermedad, la infiltración por Cuerpos de Lewy en el córtex sería precoz y los pacientes frecuentemente también asociarían hallazgos anatomopatológicos propios de la demencia tipo Alzheimer. Por el contrario, los pacientes con un debut precoz tendrían una progresión lenta de los síntomas, con una infiltración inicial por Cuerpos de Lewy circunscrita al mesencéfalo, con una diseminación lenta y tardía al córtex. La evolución de la neurodegeneración en estos casos, corresponde a la descrita por Braak (Halliday y McCann, 2010).

Para comprender la evolución de los síntomas no-motores, también es conveniente conocer el gradiente de afectación dopaminérgica en el estriado y sus interconexiones con el córtex prefrontal. En la EP el putamen es el núcleo estriatal más afectado inicialmente, seguido del caudado dorsal y del estriado ventral (caudado ventral y núcleo accumbens). Como consecuencia, los tres circuitos frontoestriales mayores suelen afectarse de forma secuencial. Inicialmente se afecta el circuito motor, posteriormente el cognitivo y en tercer lugar el límbico-emocional. Sin embargo, la existencia de diferencias interindividuales tanto en el patrón sintomático presentado,

como en la cronología específica de cada uno de los síntomas, sugiere que esta progresión no siempre sigue una cronología predecible (de la Fuente-Fernandez, 2011). En la tabla 3 se resume la relación entre las diferentes regiones cerebrales afectadas, los estadios de Braak y Braak en los que aparece dicha afectación y los síntomas o signos no-motores que se han relacionado con la misma.

Hasta el momento, se ha descrito un modelo que permite comprender la aparición de síntomas deficitarios, justificándolos como secundarios a una progresiva neurodegeneración que no afecta de forma homogénea a todas las regiones cerebrales ni a todos los neurotransmisores. Sin embargo, este patrón evolutivo también es clave para entender la aparición de algunos síntomas atribuibles a un estado de hiperestimulación como las discinesias, los trastornos del control de los impulsos, etc. Aunque los estudios que abordan este aspecto son todavía insuficientes para confirmar la validez de esta hipótesis, actualmente se tiende a considerar que algunos de los síntomas no-motores serían efectos secundarios del tratamiento establecido. Es decir, la medicación necesaria para optimizar el funcionamiento de una región cerebral hipofuncionante, resultaría excesiva para otras estructuras cerebrales que estén en una fase menos evolucionada de la enfermedad. Ello conduciría a una sobreestimulación regional, con la consiguiente aparición de sintomatología clínica. Dagher en un artículo publicado en el año 2009 desarrolla ampliamente este tema centrándose en la neurotransmisión dopaminérgica. En la tabla 4 queda reflejada la relación entre algunos síntomas y el nivel de neurotransmisión dopaminérgica (Dagher y Robbins, 2009).

**TABLA 4:** Efectos clínicos de las variaciones de los niveles de dopamina

ÁREA CORICAL AFECTADA	REGIÓN ESTRIATAL	EFFECTOS ↓ DA	EFFECTOS ↑ DA
Córtex motor primario	Putamen	Bradicinesia Entumecimiento	Discinesias
Córtex motor suplementario	Putamen rostral	Acinesia	Estereotipias Tics
Córtex Prefrontal Dorsolateral	Caudado dorsal	Síntomas disejecutivos Disminución de la planificación, memoria de trabajo y flexibilidad cognitiva	Punding Trastornos del Control de los Impulsos
Córtex Prefrontal Ventromedial	Caudado ventral	Depresión Ansiedad	Trastornos del Control de los Impulsos
Córtex Cingulado Anterior	Núcleo Accumbens	Apatía Ansiedad Dolor	Alucinaciones

Adaptado de Dagher et al. (Dagher y Robbins, 2009).

Como se ha mencionado, en la aparición de los síntomas no-motores de la EP no sólo está implicada la dopamina. La acetilcolina es un neurotransmisor cuya afectación en esta enfermedad se describió a raíz de los estudios dirigidos al conocimiento de la etiopatogenia de la demencia asociada a la EP. Sin embargo, publicaciones recientes indican que en la EP las alteraciones en la neurotransmisión acetilcolinérgica aparecen incluso en estadios iniciales e interactúan con los déficits dopaminérgicos, agravando la sintomatología. Así, se ha descrito que la acumulación de depósitos de  $\alpha$ -sinucleína en las neuronas colinérgicas de los núcleos del prosencéfalo basal sería muy paralela a la acumulación de Cuerpos de Lewy y a la degeneración neuronal en la sustancia negra

(Braak et al., 2003). Además, la disfunción de los circuitos colinérgicos del prosencéfalo se acompaña de la pérdida de marcadores presinápticos colinérgicos en el córtex y a veces también se observa una disminución de los receptores muscarínicos en el neocórtex, así como en la SNc y en el hipocampo (Lange et al., 1993). Actualmente, disponemos de evidencias directas e indirectas de la afectación de este sistema en la EP. Dentro de las indirectas, destacan los estudios farmacológicos en los que se observa que las medicaciones con efecto anticolinérgico provocan un deterioro desproporcionado de las funciones atencionales y ejecutivas en los pacientes con EP con deterioro cognitivo leve. En este sentido, se ha descrito que este tipo de medicaciones se asocian con un síndrome disejecutivo transitorio en los pacientes con EP pero no en los controles sanos emparejados por edad y género. Esta gran vulnerabilidad a los efectos anticolinérgicos, incluso en fases iniciales de la enfermedad, sugiere la existencia de una denervación colinérgica, paralela a la afectación dopaminérgica (Bedard et al., 1999). Las evidencias directas proceden de estudios con neuroimagen funcional. Estudios con PET en los que se comparan los niveles corticales de acetilcolina entre pacientes con EP y enfermos con demencia tipo Alzheimer, han descrito reducciones en los niveles corticales de este neurotransmisor en los dos grupos de pacientes. Sin embargo, éstas son mayores y más extensas en los pacientes con demencia asociada a la EP que en la enfermedad de Alzheimer. Los pacientes con EP sin demencia también tienen una disminución de la actividad cortical de este neurotransmisor, más marcada en el córtex temporal. Además, la actividad colinérgica correlaciona negativamente con el grado de deterioro neuropsicológico (Bohnen et al., 2006). A diferencia de la demencia tipo Alzheimer, en la que la disfunción acetilcolinérgica se circunscribe al córtex, en la EP se ha sugerido que también hay afectación subcortical de este neurotransmisor. De hecho, en el estriado existe una elevada densidad de receptores de acetilcolina y se ha descrito que

aproximadamente el 1-2% de las interneuronas estriatales son acetilcolinérgicas. Estas neuronas ejercen un efecto modulador sobre la neurotransmisión dopaminérgica, a través de un efecto paracrino (Bohnen y Albin, 2011). Sin embargo, a pesar de estos datos, el número de estudios que evalúan directamente la implicación de este neurotransmisor en la sintomatología de la EP son relativamente escasos. No obstante, existe un evidente interés en la profundización en el estudio de este neurotransmisor, puesto que se vislumbran notables potencialidades terapéuticas a través de fármacos que lo modulen.

La serotonina es otro de los neurotransmisores con una afectación primaria en la EP. Atendiendo a los estudios de Braak, sabemos que los núcleos del Rafe están afectados en esta enfermedad. Según este autor, la afectación de los mismos ocurriría en el estadio 2, mientras que la afectación de la amígdala y la sustancia negra, se darían en el estadio 3 (tabla 3). Así, según esta hipótesis, la afectación de las neuronas serotoninérgicas es previa a la de las neuronas dopaminérgicas del mesencéfalo. Sin embargo, algunos estudios de neuroimagen funcional, indican que los núcleos del Rafe están relativamente preservados hasta estadios más tardíos de la enfermedad. Este dato sugiere que aunque la  $\alpha$ -sinucleína se deposita en las neuronas serotoninérgicas en un estadio precoz, su efecto es menos deletéreo que en las neuronas dopaminérgicas (Politis et al., 2010). Al igual que con la acetilcolina, también se han utilizado estudios de neuroimagen para conocer directamente la integridad de este sistema, así como estudios indirectos. En cerebros *postmortem* de pacientes con EP se ha observado una disminución de la serotonina en el estriado y de su metabolito, el ácido 5-hidroxiindolacético (Kish et al., 2008). Sin embargo, en este tipo de estudios también se ha objetivado un aumento de la densidad estriatal de este neurotransmisor,



probablemente como un mecanismo de compensación, puesto que las neuronas serotoninérgicas tienen capacidad para convertir la L-DOPA en dopamina (Carlsson et al., 2007). En estudios realizados con PET, se ha descrito que la pérdida de neuronas serotoninérgicas no es lineal a lo largo de la enfermedad; ésta no correlaciona con la duración de la misma o con la afectación motora y, dentro de los ganglios de la base, se afecta principalmente el caudado (Politis et al., 2010). No obstante, el hecho de que los núcleos del Rafe proyecten inervaciones tanto a los ganglios de la base, principalmente el estriado, como al córtex frontal y al sistema límbico justifica que la disfunción serotoninérgica esté involucrada probablemente en la aparición de síntomas tanto motores como no-motores.

La noradrenalina es otro neurotransmisor que se ha implicado en la EP, si bien su estudio en esta enfermedad ha sido relativamente inferior al de la serotonina y acetilcolina. Este neurotransmisor en condiciones normales tiene una presencia difusa en el SNC procedente de dos grandes núcleos noradrenérgicos. Por un lado, la región tegmental lateral y por el otro el locus cerúleo. Este último contiene más de la mitad de las neuronas noradrenérgicas cerebrales (Aston-Jones et al., 2000). La mayoría de estructuras neuronales reciben inervación procedente tanto de la región tegmental lateral como del locus cerúleo. Sólo el córtex y el hipocampo son inervados exclusivamente por proyecciones procedentes del locus cerúleo. Como hemos mencionado, en la EP se afecta este núcleo de forma precoz, previamente a la afectación dopaminérgica del estriado. Se ha sugerido que el grado de afectación de estas neuronas puede ser igual o incluso mayor que la pérdida neuronal de las neuronas dopaminérgicas del estriado (Zarow et al., 2003). Como consecuencia, en las regiones corticales y subcorticales de estos pacientes existe una notable disminución de las concentraciones de noradrenalina,

su metabolito 3-metoxi-4-hidroxifenolglícol y de la enzima responsable de la síntesis de este neurotransmisor (dopamina- $\beta$ -hidroxilasa). Sin embargo, la disminución cortical de noradrenalina es menor que la de dopamina, hecho que sugiere que las neuronas noradrenérgicas preservadas reaccionan con una hiperactividad. A su vez, en las regiones corticales en las que existe una denervación noradrenérgica, aumenta la densidad de los receptores adrenérgicos  $\beta$ -1. Estos mecanismos aparecerían como una respuesta compensadora de los déficits iniciales.

A pesar de las respuestas neurobiológicas compensadoras descritas, en la EP existe globalmente un déficit noradrenérgico. Dado que la inervación noradrenérgica se extiende a amplias regiones cerebrales, su afectación se asocia con gran diversidad de síntomas no-motores. Además, el tratamiento con L-DOPA no aumenta los niveles de noradrenalina, es por ello que probablemente algunos síntomas no mejoren sin un tratamiento específicamente diseñado para actuar sobre este neurotransmisor (Goldstein et al., 2011a).

Existen menos publicaciones que analicen la implicación en la aparición de síntomas no-motores de otros neurotransmisores y neuropéptidos como el GABA (ácido gamma-amino-butírico) o el glutamato, y sus resultados son menos concluyentes. En el caso del GABA, los resultados de los diferentes estudios son inconsistentes. Se ha descrito que sus niveles y los de la enzima que lo sintetiza (decarboxilasa del ácido glutámico) son normales o elevados en el estriado de estos pacientes (Kish et al., 1986). También se ha determinado que el porcentaje de incremento de este neurotransmisor en el estriado se correlacionaría con la disminución de dopamina. Por otro lado, se considera que las alteraciones en este neurotransmisor influyen decisivamente en la desinhibición del núcleo subtalámico, lo cual conlleva una hiperactividad de sus

proyecciones en el globo pálido y la SNr, hecho que se ha implicado en la fisiopatología de algunos de los síntomas principales de la EP, destacando el temblor, la rigidez y la bradicinesia.

Bajo el epígrafe de síntomas no-motores quedan englobados síntomas y síndromes de naturaleza diversa (Chaudhuri et al., 2005). De forma académica podrían clasificarse en tres subtipos: vegetativos, cognitivos y psicopatológicos.

### **2.3.2.- SÍNTOMAS VEGETATIVOS**

La disfunción vegetativa puede afectar hasta al 50% de los pacientes con EP, pudiendo aparecer diferentes disfunciones del sistema nervioso autonómico tanto de forma precoz como tardía (Magerkurth et al., 2005; Micieli et al., 2003). Como consecuencia, los pacientes pueden presentar síntomas cardiovasculares y disfunciones gastrointestinales, urogenitales y de termorregulación (Hocherman y Giladi, 1998). En un estudio de tipo caso-control con 151 pacientes con EP se observó que la frecuencia de hipotensión ortostática, alteraciones urinarias, estreñimiento, disfunción eréctil e hiperhidrosis era significativamente más frecuente en los pacientes que en los sujetos sanos. Además, el 50% de los pacientes consideraban que estos síntomas afectaban bastante o mucho a su rutina diaria (Magerkurth et al., 2005).

En concreto, se ha descrito que aproximadamente la mitad de los pacientes con EP presentan una disminución difusa de la inervación miocárdica, especialmente izquierda, la cual se puede valorar observando la captación de diferentes radioligandos, entre los que destacan la  $^{18}\text{F}$ -Dopa,  $^{11}\text{C}$ -Epinefrina y el  $^{18}\text{F}$ -Metaraminol. Esta

denervación progresa al evolucionar la enfermedad, aunque su curso no se correlaciona con la progresión de la pérdida dopaminérgica estriatal y puede aparecer en un estadio premotor. El conjunto de estos datos sugieren que la EP no se circunscribe sólo al SNC sino que también afecta al sistema nervioso simpático (Goldstein, 2003). No obstante, en general se considera que la afectación noradrenérgica simpática es relativamente más intensa en el corazón que en el resto del organismo (Jain y Goldstein, 2012). La alteración de la regulación cardiovascular puede producir hipotensión ortostática, aunque ésta suele ser de aparición tardía y sólo es sintomática en el 20% de los casos (Bonuccelli et al., 2003). La presencia de hipotensión ortostática en la EP implica invariablemente la existencia de una denervación simpática en el miocardio izquierdo y en diferentes estructuras periféricas (Goldstein et al., 2011b). La disminución de la inervación simpática también se ha relacionado con la aparición de otros síntomas no-motores, destacando la anosmia, los trastornos de conducta del sueño REM y la demencia. Se ha sugerido que quizá estos trastornos se asocian porque su presencia implica una mayor afectación noradrenérgica que dopaminérgica y por este motivo, el curso de todos ellos no siempre es paralelo a la afectación dopaminérgica estriatal (Goldstein et al., 2011b).

La presencia de Cuerpos de Lewy en el sistema nervioso autónomo periférico también incluye el plexo mesentérico, con la consiguiente denervación simpática del colon. Sin embargo, los síntomas digestivos que aparecen en la EP no sólo son secundarios a la afectación periférica, sino que también están implicados mecanismos centrales, incluyendo los ganglios basales y el núcleo dorsal motor del vago. Clínicamente, los síntomas más frecuentes son la sialorrea, las náuseas, la disfagia, el aumento del tiempo de tránsito intestinal y el estreñimiento (Pfeiffer, 2010). Casi el

70% de los pacientes pueden presentar un exceso de salivación. En la mayoría, ésta es mínima y casi pasa inadvertida, pero en algunos pacientes es profusa y constituye un problema clínico relevante. El exceso de salivación no es debida a un aumento en su secreción; de hecho, en la EP hay una disminución de la producción de saliva. Su acumulación se debe a una disminución de la frecuencia y eficacia de la deglución. Las náuseas pueden aparecer hasta en el 24% de los pacientes (Edwards et al., 1991). Aunque también pueden aparecer como consecuencia del tratamiento farmacológico, en algunos pacientes son un síntoma secundario al enlentecimiento del vaciado gástrico. El estreñimiento se ha descrito como una molestia frecuente incluso antes del comienzo de los síntomas motores (Abbott et al., 2001). Aunque la enfermedad cursa con una grave afectación de las neuronas dopaminérgicas centrales e intestinales, el estreñimiento no responde bien al tratamiento dopaminérgico, hecho que sugiere que en su etiopatogenia también estarían implicados otros mecanismos (Pfeiffer, 2003). Las causas del mismo son múltiples y probablemente implican una mala coordinación y adaptación de los diferentes mecanismos necesarios para la defecación. En concreto, puede haber una dificultad para relajar el esfínter anal y el puborectal, puede haber también una incapacidad tanto para conseguir el ángulo anorectal necesario como para generar la presión abdominal necesaria. De forma progresiva, las alteraciones digestivas pueden adquirir gravedad pudiendo aparecer en fases avanzadas desnutrición y broncoaspiración secundarias a la disfagia y al enlentecimiento del vaciado gástrico (Waxman et al., 1990).

En la EP también es frecuente la presencia de síntomas urogenitales. Éstos, a diferencia de los síntomas digestivos, no suelen preceder a la clínica motora. La afectación de la vejiga urinaria puede afectar entre el 27-39% de los pacientes (Winge y

Fowler, 2006), hecho que se traduce en la aparición de polaquiuria, nicturia y urgencia miccional. Estos síntomas aparecen como consecuencia de una hiperactividad del músculo detrusor, la cual lleva a la aparición de contracciones involuntarias de forma prematura (Pfeiffer, 2010). La incontinencia urinaria es otro síntoma urinario, aunque se convierte en un problema grave sólo en el 15% de los pacientes. La disfunción sexual se ha descrito hasta en un 50% de los pacientes, afectando tanto a hombres como mujeres. Puede cursar con deseo hipoactivo, disfunción eréctil y dificultad para alcanzar el orgasmo. En las mujeres los síntomas más frecuentes son la disminución del deseo y una disminución de la sensibilidad vaginal (Bronner et al., 2004; Roane et al., 2002; Yu et al., 2004). La etiopatogenia de estas disfunciones es poco conocida. En algunos estudios se ha sugerido la implicación de alteraciones hormonales. En concreto, en los varones se ha sugerido una disminución de los niveles de testosterona (Okun et al., 2002).

### **2.3.3- DETERIORO COGNITIVO Y DEMENCIA**

El deterioro cognitivo leve es frecuente en los pacientes con EP, pudiendo aparecer incluso en las fases iniciales de la enfermedad, aunque en estos estadios suele pasar fácilmente desapercibido tanto para el paciente y como para la familia (Foltnie et al., 2004; Muslimovic et al., 2005). Los datos de prevalencia de los que se dispone son muy variables, puesto que en los estudios publicados se han utilizado diferentes definiciones de deterioro cognitivo, baterías y metodología (Caviness et al., 2007; Foltnie et al., 2004; Janvin et al., 2003; Muslimovic et al., 2005; Uc et al., 2009). Este dato también varía en función del tipo de muestra utilizada. Por ejemplo, en un estudio con una muestra comunitaria en la que evaluaron pacientes con una enfermedad

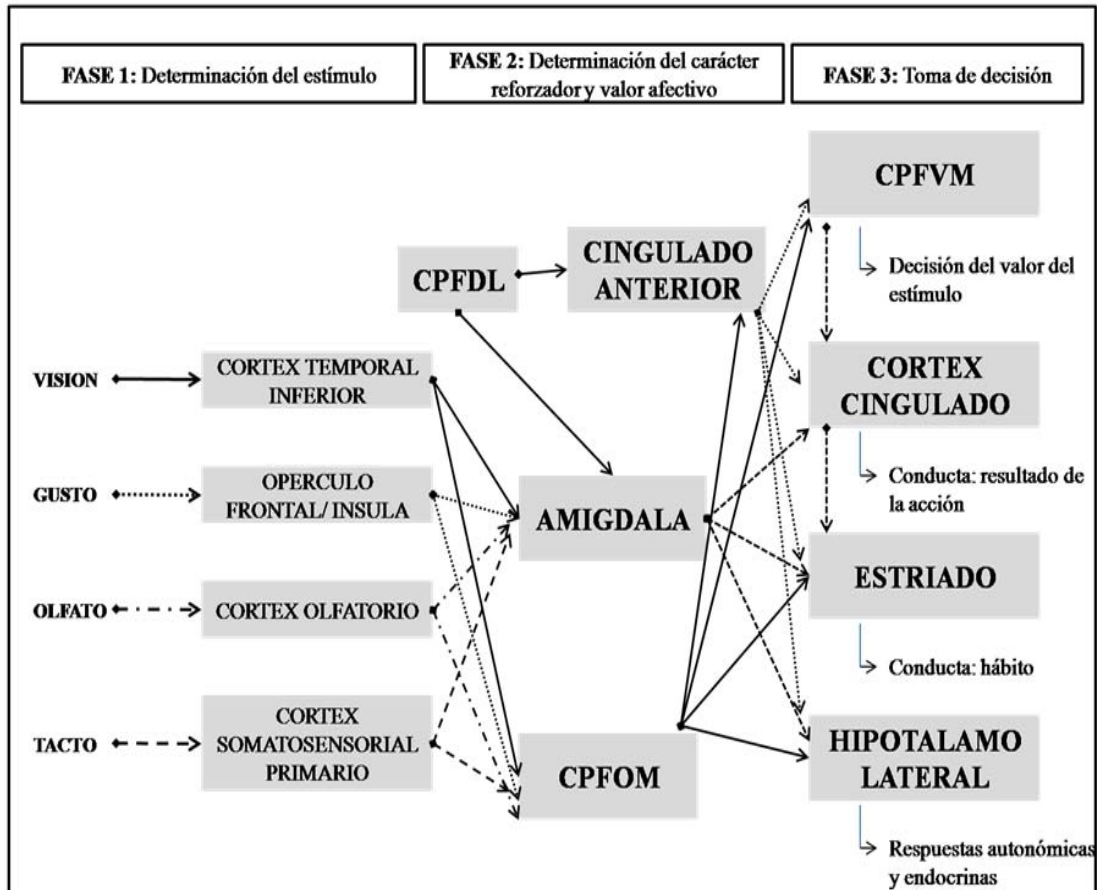
avanzada y sin demencia, se observó que el 50% de los pacientes presentaba deterioro cognitivo leve. De ellos, un 20% tenía principalmente déficits mnésicos y el 30% algún déficit en las funciones ejecutivas (Janvin et al., 2003). Foltynie y colaboradores, en un estudio de cohortes realizado en el Reino Unido, detectaron que el 36% de los pacientes de una muestra de 159 tenían alguna alteración en tareas frontoestriatales y/o temporales (Foltynie et al., 2004). En un estudio posterior multicéntrico, realizado con una muestra de 1.346 pacientes se diagnosticó deterioro cognitivo leve en el 25.8% de los pacientes. El síntoma neuropsicológico más frecuente fue la afectación de la memoria (13.3%), seguido de las alteraciones en las funciones visuoespaciales (11.0%) y de las funciones atencionales (10.1%). Considerando la agregación sintomática, el 11.3% fueron clasificados como afectos en un único dominio cognitivo sin alteración de la memoria, 4.8% como amnésicos con afectación de un único dominio cognitivo y el 1.3% como amnésicos con afectación de varios dominios cognitivos (Aarsland et al., 2010). En consonancia con estos resultados, algunos estudios sugieren que el deterioro cognitivo leve que presentan los pacientes con EP suele cursar con una sintomatología heterogénea, aunque en fases iniciales los dominios cognitivos más frecuentemente afectados serían la memoria inmediata, las funciones visuoespaciales y las funciones ejecutivas (Muslimovic et al., 2005). De éstas, se cree que la disfunción más común es la afectación de un solo dominio cognitivo no amnésico (Litvan et al., 2012). Estas diferencias clínicas traducen un sustrato neuropsicológico no homogéneo y sugieren la presencia de diferentes síndromes cognitivos con diferentes etiologías y pronóstico.

Algunos estudios sugieren que los pacientes con EP también presentan alteraciones del aprendizaje relacionado con el procesamiento del refuerzo y que éstas se traducen en una ejecución deficiente de diferentes pruebas neuropsicológicas

diseñadas para la valoración de la toma de decisiones en situaciones de riesgo (tabla 5). Se considera que las alteraciones en el procesamiento del refuerzo conllevan una dificultad en el aprendizaje a través de la disfunción del proceso de retroalimentación derivado de los resultados.

En el proceso de toma de decisiones tiene una función primordial el córtex prefrontal, especialmente el ventromedial y el orbitofrontal. Esta región cerebral evalúa los correlatos emocionales de un estímulo y facilita el proceso de toma de decisiones, convirtiendo esta valoración en una elección entre diferentes estímulos, hecho que acaba guiando la conducta del sujeto. Por lo tanto, para poder realizar este proceso correctamente, se precisa la integración y el procesamiento de diferentes estímulos: inicialmente la información se adquiere a través de una vía sensorial; a continuación, ésta se integra con información motivacional, cognitiva y contextual. Posteriormente, todos estos datos se tienen en consideración en la elección final (Grabenhorst y Rolls). A su vez, en el proceso de toma de decisiones también están implicadas otras estructuras como la amígdala, el córtex temporal y el estriado. En la figura 9 se esquematizan las diferentes estructuras implicadas en las diferentes fases del proceso de toma de decisiones.





**FIGURA 9:** Organización de los circuitos neuronales para la percepción de un estímulo sin determinar su carácter reforzador o naturaleza afectiva (fase 1), determinación de su valor (fase 2) y toma de una decisión ejecutiva (fase 3). CPFDL, Córtex Prefrontal Dorsolateral; CPFOM, Córtex Prefrontal Orbitomedial; CPFVM, Córtex Prefrontal Ventromedial. Adaptado de Grabenhorst et al. (Grabenhorst y Rolls, 2011).

La correcta interrelación entre diferentes núcleos del estriado ventral, principalmente el núcleo accumbens, el área tegmental ventral y la sustancia negra medial, tiene una importancia capital en el proceso de toma de decisiones puesto que modula la percepción del refuerzo ante un estímulo. Así, desde el estriado, la información pasa al córtex prefrontal ventromedial a través del circuito límbico-emocional. El mecanismo principal para el aprendizaje es la liberación fásica de dopamina en las neuronas del área tegmental ventral y en la sustancia negra medial. Durante los refuerzos primarios inesperados, como la comida, o secundarios, como la

ganancia de dinero, el núcleo accumbens recibe las señales dopaminérgicas procedentes de estas dos estructuras. Una vez que el refuerzo se convierte en predecible debido a un mecanismo de condicionamiento, la señal en el núcleo accumbens se anticipa al momento de presentación del estímulo. En caso de que no aparezca el refuerzo después de la presentación, el nivel de dopamina desciende a una concentración inferior a la basal. Por este motivo, se ha hipotetizado que la señal dopaminérgica en el núcleo accumbens es responsable tanto de la predicción del refuerzo como del error. Sin embargo, mientras que la dopamina ejerce un efecto excitatorio en la vía directa entre el estriado y el córtex frontal, es inhibitoria en la vía indirecta. En los animales, la liberación fásica de dopamina se observa durante los estímulos positivos y una disminución aguda del nivel de este neurotransmisor aparece ante estímulos negativos. Una respuesta similar se ha observado también en humanos y se cree que es la responsable del aprendizaje asociado al refuerzo.

La meticulosidad en los cambios de la dopamina y su implicación en los procesos de toma de decisiones, permiten intuir los motivos por los que los pacientes con EP tienen dificultades en estas tareas. Por un lado, los pacientes no medicados tienen dificultades en el aprendizaje a través del refuerzo, puesto que la liberación aguda de dopamina está alterada. De forma opuesta, durante el tratamiento farmacológico presentan dificultades en la disminución fásica de las concentraciones de dopamina, hecho que se traduciría en una dificultad en el aprendizaje a través del castigo (Frank et al., 2004). Este tipo de aprendizaje puede valorarse con pruebas neuropsicológicas que analizan el proceso de toma de decisiones. Indirectamente, estas tareas neuropsicológicas analizan el funcionamiento del córtex prefrontal ventromedial (CPFVM), siendo el principal exponente el Iowa Gambling task (IGT). Sin embargo, el

número de estudios que valoran estas alteraciones neuropsicológicas en la EP es limitado y, algunos autores han concluido que estos déficits pueden aparecer tanto de forma precoz, en pacientes sin tratamiento dopaminérgico, como de forma tardía.

El IGT es una prueba neuropsicológica diseñada para valorar la regulación emocional de la conducta mediada por el córtex orbitomesial y el sistema límbico de forma altamente independiente de otras funciones ejecutivas mediadas por el córtex prefrontal dorsolateral (CPF DL) (Toplak et al., 2010). El ejercicio consiste en la elección de cuatro cartas de forma estratégica con el objetivo de ganar la máxima cantidad de dinero posible. Durante la prueba, el sujeto sano aprende progresivamente a escoger aquellas cartas ventajosas a largo plazo y evita las desfavorables. Esta conducta es en parte implícita, es decir, el sujeto tiende a escoger las cartas ventajosas antes de ser consciente de si la elección es favorable o no (Bechara et al., 1997). El mal rendimiento en el IGT se ha atribuido a una incorrecta interpretación de los marcadores somáticos, lo cual generaría una alteración en el procesamiento del refuerzo y conduciría a una incorrecta toma de decisiones (Damasio, 1999). Por consiguiente, los sujetos que rinden mal en esta actividad probablemente tienen una mala interpretación de los síntomas somáticos que guían sus decisiones. Las primeras elecciones permiten evaluar la toma de decisiones en situaciones de incertidumbre mientras que las últimas, cuando el sujeto consciente o inconscientemente ya conoce el funcionamiento de la prueba, valoran la toma de decisiones en situación de riesgo. Diferentes estudios que analizan la ejecución del IGT en muestras con pacientes con EP concluyen que éstos presentan alteraciones en la realización de esta prueba (tabla 5).

Por otro lado, el circuito entre el estriado y el CPF DL también se ha relacionado con el proceso de toma de decisiones. Aunque actualmente no se sabe con exactitud el

grado de implicación de esta región cortical en el rendimiento en el IGT, se ha especulado que en la correcta ejecución de la prueba también están implicadas la memoria de trabajo y la flexibilidad cognitiva, tareas relacionadas con el funcionamiento del CPFDL (Dunn et al., 2006). A pesar de estas sugerencias, actualmente sigue considerándose al IGT como una prueba diseñada básicamente para valorar el funcionamiento del córtex prefrontal orbitomesial y la percepción de los marcadores somáticos. El funcionamiento del CPFDL en los procesos de toma de decisiones puede valorarse con otras tareas neuropsicológicas como el Disk Gambling Task (DGT). Frecuentemente, en la EP se ha observado que el tratamiento farmacológico suele mejorar la realización del DGC pero no mejora los resultados del IGT, reforzando la hipótesis de que en su ejecución está claramente implicado el córtex prefrontal orbitomesial (Rossi et al., 2010).

**TABLA 5:** Artículos publicados que analizan el rendimiento en el IGT en pacientes con EP

ESTUDIO	MUESTRA	DATOS MOTORES	PRUEBA	AFECTACIÓN EN LA EP	RESULTADOS
<b>Stout y cols., 2001</b>	22 PD 14 enf. Huntington 18 controles	HY: 2.6	IGT	Sí	Los pacientes con enfermedad de Huntington tienen un peor rendimiento que los pacientes con EP y controles.
<b>Czernecki y cols., 2002</b>	23 PD 28 controles	HY "on": 2.2; HY "off":3.8 UPDRS III "on": 12.4; UPDRS III "off":38.7	IGT	No	No mejora de los resultados al añadir medicación dopaminérgica
<b>Cools y cols., 2003</b>	12 PD 20 controles	HY entre 1.9 y 2.3 UPDRS total entre 30.9 y 47.1	IGT modificado	No	Los pacientes con medicación presentaban alteraciones en el IGT, pero sin medicación el rendimiento era similar a los controles sanos.
<b>Thiel y cols., 2003</b>	5 PD 5 controles	HY: 2.6 UPDRS III: 20.6	IGT	No	Los pacientes presentaban una menor activación orbitofrontal y talámica
<b>Brand y cols., 2004</b>	20 PD 20 controles	HY: 3.0 UPDRS total: 47.25	DGT	Sí	Las alteraciones en el GDT correlacionaban con los déficits en funciones ejecutivas
<b>Perretta y cols., 2005</b>	16 PD incipientes 16 pacientes avanzados 19 controles	HY del 1 al 4	IGT	Sí	Tanto los pacientes en fases iniciales como los pacientes con estadios más avanzados presentaban alteraciones en el IGT
<b>Mimura y cols., 2006</b>	18 PD 40 controles	HY entre 2.0 y 3.0	IGT	No	Los resultados en el IGT no correlacionaban con las funciones ejecutivas y sí con la ToM
<b>Pagonabarraga y cols., 2007</b>	35 PD 31 controles	HY: 2.2 UPDRS III: 21.2	IGT	Sí	El rendimiento en el IGT no se relacionaba con la LED, las fluctuaciones motoras y las funciones ejecutivas. Los pacientes con mejor funcionamiento cognitivo global tenían peor rendimiento en el IGT

<b>Kobayakawa y cols., 2008</b>	34 PD 22 controles	HY: 1.52	IGT	Sí	Las funciones ejecutivas, memoria y atención no se relacionaron con el rendimiento en el IGT. En los pacientes no había diferencias en la conducción transcutánea entre las decisiones de riesgo y seguras.
<b>Ibarretxe-Bilbao y cols., 2009</b>	24 PD 24 controles	HY: 1.73	IGT	Sí	El rendimiento en el IGT correlacionaba con la sustancia gris del córtex orbitofrontal lateral izquierdo y no con el tamaño de la amígdala.
<b>Euteneuer y cols., 2009</b>	21 PD 23 controles	HY: 2.7 UPDRS III: 17.7	IGT/ DGT	No	Los pacientes tenían afectado el rendimiento en el GDT y no en el IGT. No correlación entre el IGT y las funciones ejecutivas.
<b>Delazer y cols., 2009</b>	20 PD 19 PD con demencia 20 controles	<u>PD</u> : HY:1,8; UPDRS III: 17.6 <u>PD con demencia</u> : HY: 2.5; UPDRS III: 29.9	IGT/ PAG	Sí	No diferencias en el IGT entre pacientes con y sin demencia. Peor rendimiento de los pacientes con demencia en el PAG.
<b>Kobayakawa y cols., 2008</b>	14 PD 32 controles	HY: 1.4	IGT modificado	Sí	Peor rendimiento en el IGT de los pacientes a partir del tercer bloque del IGT. No diferencias entre pacientes y controles en el IGT modificado. Se sugiere una mayor sensibilidad a la recompensa que al castigo.
<b>Poletti y cols., 2010</b>	30 PD de novo 25 controles	UPDRS III: 14.3	IGT	No	No diferencias entre pacientes y controles. No correlación entre el IGT y la escala BISS o la batería de evaluación prefrontal.
<b>Rossi y cols., 2010</b>	13 PD 7 PD con ludopatía	HY: de 2.0 a 2.2 UPDRS III: de 14.7 a 17.0	IGT/ DGT	No	PD con ludopatía tenía peor rendimiento en el IGT pero no en el GDT ni en otras tareas neuropsicológicas.
<b>Kapogiannis y cols., 2011</b>	13 PD 13 controles	HY entre 1.0 y 2.0	IGT	Sí	Pacientes con levodopa y pramipexol realizaban más tiradas de riesgo.
<b>Poletti y cols., 2011</b>	24 PD de novo	No indicado	IGT	No evaluado	La ejecución en el IGT correlaciona negativamente con la alexitimia. Las diferencias entre PD con y sin alexitimia sólo se dan en el bloque 3.
<b>Gescheidt y cols., 2012</b>	19 PD menores de 45 años 20 controles	HY: 1.7 UPDRS III:14.6	IGT	Sí	No relación entre la ejecución en el IGT y la presencia de déficits en funciones ejecutivas.

*Nota:* El IGT valora la toma de decisiones en situaciones de incertidumbre y riesgo mientras que el DGT valora la toma de decisiones sólo en situaciones de riesgo; PAG: Probability Associated Gambling, valora la toma de decisiones en situación de riesgo.

Se considera que los pacientes con EP tienen 6 veces más riesgo de desarrollar una demencia que la población general, habiéndose descrito que entre el 20 - 40% de los pacientes evolucionan a demencia (Aarsland y Kurz, 2010; Hobson y Meara, 2004; Riedel et al., 2008). La presencia de un deterioro cognitivo leve aumenta el riesgo, habiéndose señalado en estos casos una progresión anual a demencia del 6% al 15% de los pacientes. En un estudio de Janvin y colaboradores se observó que el 62% de los pacientes con deterioro cognitivo leve desarrollaban demencia a los 4 años de seguimiento, frente al 20% de los pacientes cognitivamente preservados (Janvin et al., 2006). Por ello, se considera que los pacientes sin deterioro cognitivo presentan un riesgo de desarrollar demencia similar al de la población general. Los estudios de incidencia de demencia en la EP han estimado un riesgo que oscila entre el 31.4 (Reid et al., 1996) y el 95.3 por 1000 personas/año (Aarsland et al., 2001). Por este motivo, el deterioro cognitivo leve, especialmente si afecta a la memoria o al lenguaje, se conceptualiza como el estadio inicial de un proceso dinámico de deterioro cognitivo que conduce a la aparición de demencia en un porcentaje elevado de pacientes (Williams-Gray et al., 2007).

Entre los factores de riesgo de desarrollo de demencia más contrastados destacan la edad, la mayor duración de los síntomas, el fenotipo motor rígido-acinético, la presencia de simetría de los síntomas motores, la asociación de síntomas psicóticos y la mayor gravedad de los síntomas extrapiramidales (Factor et al., 2003). Los síntomas depresivos, aunque se relacionan con una mayor afectación cognitiva, no se consideran un factor de riesgo independiente para el desarrollo de demencia (Hobson y Meara, 2004).

La importancia de la edad del paciente en el desarrollo de demencia en la EP merece una atención especial, ya que se ha considerado uno de los factores de riesgo más relevantes en estudios tanto transversales como longitudinales prospectivos. En un estudio poblacional, la prevalencia de demencia fue de cero en los pacientes menores de 50 años y del 69% en los mayores de 80 años (Mayeux et al., 1992). Por otro lado, también se ha considerado que la edad de debut de la EP es un factor crucial en el riesgo de desarrollar demencia. Así en un estudio observacional prospectivo con una muestra de 91 pacientes reclutados en el momento del diagnóstico de la EP, la prevalencia de demencia fue del 17% y del 62% en aquellos en los que la enfermedad había empezado antes y después de los 70 años, respectivamente (Reid et al., 1996). En otro estudio publicado por el mismo grupo, y en el que se seguía a los pacientes durante 20 años, se observó que los enfermos que habían tenido un debut más precoz de la enfermedad, de media 54 años, tendían a desarrollar una demencia con un tiempo de evolución entre 5 y 10 años más largo que los que habían tenido un debut más tardío de la misma, de media 62 años en este estudio. Sin embargo, la edad de aparición de la demencia era la misma en ambos grupos, situándose en torno a los 70 años (Reid et al., 2011). Estos datos apoyan los estudios que sugieren que algunos pacientes con un debut precoz de la enfermedad tienen una progresión lenta de la misma, como consecuencia de que la aparición de Cuerpos de Lewy en el sistema límbico es más lenta. Parece que la combinación de edad avanzada y enfermedad grave es especialmente perjudicial. Así, la combinación de una edad mayor de 72 años y una puntuación mayor a 24 en la escala UPDRS III se ha relacionado con un riesgo de demencia 10 veces superior respecto del de los pacientes de menos de 72 años y con una UPDRS III inferior a 24 (Levy et al., 2002).



La media de tiempo hasta que el paciente suele desarrollar una demencia es de unos 10 años desde la aparición de los síntomas motores (Aarsland y Kurz, 2010) y se ha descrito que a los 20 años de seguimiento de una cohorte de inicio, el 83% de los pacientes vivos han desarrollado demencia (Hely et al., 2008). La aparición de demencia tiene una repercusión significativa en la evolución natural de la EP y se ha demostrado que se asocia a una progresión más rápida de la discapacidad, un aumento del riesgo de internamiento en centros de cuidados prolongados y una mayor mortalidad (Biggins et al., 1992).

Los pacientes con EP pueden presentar diferentes tipos de demencia. Sin embargo, el perfil clínico más característico es el de un síndrome disejecutivo con deterioro importante de la atención y de las funciones visuoespaciales, acompañado de síntomas conductuales. El deterioro de las funciones relacionadas con la atención es una de las características más precoz y destacada de los pacientes con demencia asociada a la EP. Así mismo, los déficits de las funciones ejecutivas, definidas como la capacidad de planificar, organizar y ejecutar un comportamiento dirigido a un objetivo, también representa la característica fundamental de la demencia asociada a la EP. Esta alteración, es precoz y constante a lo largo de la evolución de la enfermedad. Los déficits precoces de la función visuoespacial constituyen otra de las manifestaciones características de la demencia de la EP. Se ha comprobado que las tareas que precisan un análisis visuoespacial y orientación son las más afectadas. Este deterioro es especialmente evidente en tareas complejas que exigen una planificación y secuenciación de la respuesta o la generación de estrategias individuales.

En la demencia asociada a la EP se alteran todos los tipos de memoria, entre ellas la memoria operativa, la memoria explícita y la memoria implícita. Los pacientes presentan alteraciones del recuerdo libre, pero su reconocimiento es significativamente mejor, lo que sugiere que aunque la información se almacena, no resulta fácil acceder a ella. En realidad, se ha constatado que los déficits de memoria en los pacientes con EP se correlacionan con el grado de afectación de las funciones ejecutivas, lo que sugiere que los déficits mnésicos podrían obedecer a dificultades para acceder a pistas de memoria. Los pacientes también presentan una notable alteración de la fluencia verbal y la anomia leve es frecuente en fases avanzadas. Ésta avanza a una afasia transcortical con la progresión de la enfermedad.

Se ha descrito que el tipo de afectación neuropsicológica se relaciona con la frecuencia y tipo de demencia desarrollada. Así, en un estudio de seguimiento de casos incidentes y de base poblacional, se concluyó que los déficits neuropsicológicos de origen cortical posterior se relacionan más con el desarrollo ulterior de demencia que los frontoestriatales (Williams-Gray et al., 2009). Por otro lado, se ha descrito que los pacientes con deterioro cognitivo leve de predominio mnésico, suelen presentar demencia de tipo Alzheimer, mientras que los que presentan la afectación de un único dominio cognitivo no mnésico es más probable que progresen a otro tipo de demencia, como por ejemplo la demencia por Cuerpos de Lewy, la demencia frontotemporal y la afasia primaria progresiva (Janvin et al., 2006; Petersen et al., 1999).

En cuanto a la fisiopatología del deterioro cognitivo en los pacientes con EP, hay que señalar que los datos de los que se dispone actualmente son insuficientes para extraer resultados concluyentes. Desde un punto de vista estructural se ha relacionado la

presencia de demencia con una disminución en el volumen del hipocampo, de los lóbulos parietal y temporal y del córtex prefrontal (Ibarretxe-Bilbao et al., 2009; Jokinen et al., 2009). Por otro lado, la anatomía patológica subyacente puede consistir en anomalías de tipo Alzheimer, degeneración cortical con Cuerpos de Lewy y lesiones vasculares, pero se ha señalado que la degeneración con Cuerpos de Lewy es el principal factor inductor del desarrollo de la demencia en la EP (Emre, 2003).

Se considera que la causa subyacente a la aparición de demencia sería la disfunción dopaminérgica en los circuitos frontoestriatales, principalmente del circuito entre el caudado y el lóbulo prefrontal. En este sentido, el grado de afectación por Cuerpos de Lewy tanto de estructuras corticales como subcorticales se ha correlacionado con el grado de deterioro cognitivo (Mattila et al., 2000). En general, se ha tendido a considerar que la disfunción dopaminérgica estaría implicada en este deterioro y que el tratamiento con fármacos agonistas dopaminérgicos tendería a mejorar los déficits cognitivos, si bien algunos dominios cognitivos pueden empeorar con la medicación (Kulisevsky, 2000). Este dato ha sido interpretado a la luz de la afectación diferencial de los circuitos dopaminérgicos córtico-basal-tálamo-corticales en cada paciente. Como se ha señalado, en la EP la pérdida de neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra es mayor en la región ventrolateral de la misma. Las diferentes estructuras anatómicas de la sustancia negra tienen una conexión topográficamente determinada con otras estructuras de los ganglios basales. Así, la región ventrolateral conecta con el putamen posterior y la medial con el caudado. Dado que la depleción dopaminérgica del caudado es moderada y éste conecta con el córtex prefrontal dorsolateral, es esperable que la afectación cognitiva secundaria a la disfunción de estas estructuras sea moderada. Paralelamente, las conexiones con el córtex orbitofrontal,

oculomotor y cíngulo anterior, suelen estar sólo levemente afectadas. Como consecuencia, la dosis de medicación que compensaría un déficit dopaminérgico de los circuitos dorsales, causaría una sobreestimulación en los circuitos que conectan el estriado con el córtex prefrontal ventromedial. Esta sobreestimulación sería la causa de la aparición de diferentes trastornos del control de los impulsos en pacientes con una predisposición previa. Sin embargo, son insuficientes los estudios publicados que analicen la relación entre la neurotransmisión dopaminérgica y la neurocognición en pacientes con EP sin demencia (Bruck et al., 2001; Holthoff-Detto et al., 1997; Holthoff et al., 1994; Huang et al., 2007; Muller et al., 2000). Además, éstos tienen grandes diferencias en la gravedad clínica de los pacientes estudiados y en el tiempo de evolución de la enfermedad (Kaasinen y Rinne, 2002).

Sin embargo, en algunos estudios no se ha observado correlación entre la afectación motora y el grado de deterioro cognitivo, especialmente en pacientes poco evolucionados. Este hecho ha llevado a considerar que otros circuitos y neurotransmisores no directamente implicados en la afectación motora, como la acetilcolina, el glutamato, la noradrenalina y la serotonina, podrían relacionarse con la afectación cognitiva (Williams-Gray et al., 2006). De éstos, el déficit de acetilcolina es, junto con el déficit dopaminérgico, uno de los factores etiopatogénicos más constantemente descritos en la etiología de la demencia asociada a la EP. En cuanto a la neurotransmisión colinérgica, se ha descrito que el deterioro cognitivo en la EP se correlaciona negativamente con el nivel de acetilcolina cortical, incluso en ausencia de enfermedad de Alzheimer (Mattila et al., 2001). Además, los fármacos con un perfil anticolinérgico empeoran el rendimiento cognitivo de los pacientes con EP y el único fármaco aprobado en la actualidad para el tratamiento de la demencia asociada a la EP

es la rivastigmina, la cual es un inhibidor de la colinesterasa. Sin embargo, estudios recientes aportan evidencias en contra de esta afirmación y sugieren que la demencia aparecería fruto de una degeneración neuronal difusa, que incluye la afectación directa del córtex como consecuencia de la presencia de Cuerpos de Lewy y neuritas de Lewy, así como de otras estructuras cerebrales, abarcando el locus ceruleo, el nigroestriado, el área tegmental ventral y el núcleo basal de Meynert.

Por otro lado, también se ha discutido el tipo de relación existente entre la demencia asociada a la EP y la demencia por Cuerpos de Lewy. Desde un punto de vista académico, se acepta que la aparición dentro de un mismo año de sintomatología motora y demencia apoya la existencia de esta segunda enfermedad, mientras que si entre estos dos síntomas median más de 12 meses, se trataría de una demencia asociada a la EP (McKeith et al., 2005). Sin embargo, los cambios neurodegenerativos aparecidos en estas dos entidades son similares. Así, en la demencia por Cuerpos de Lewy, de forma similar a la EP, se observan tanto pérdida neuronal como inclusiones con Cuerpos de Lewy en los núcleos dopaminérgicos del mesencéfalo. Además, también hay Cuerpos de Lewy y neuritas de Lewy en el neocórtex y en estructuras límbicas. Estos cambios histopatológicos, son muy similares entre estas dos entidades, hecho que sugiere que forman parte de un mismo espectro nosológico. Aunque algunos esgrimen que el criterio de un año para diferenciar la demencia por cuerpos de Lewy y la demencia asociada a la EP es arbitrario, su consideración refleja la existencia de diferencias en la probabilidad de presentar patología amiloidea cortical de forma asociada. Es decir, considerando un estudio relativamente reciente con PET se ha descrito que la presencia de placas de amiloide corticales es intensa en la demencia por Cuerpos de Lewy y baja en la demencia asociada a la EP (Edison et al., 2008). Además, la presencia de placas de

$\beta$ -amiloide en el estriado es un hallazgo típico en la demencia por Cuerpos de Lewy y no se encuentra en la demencia asociada a la EP (Halliday et al., 2011). Por otro lado, también se ha discutido la relación entre la demencia por Cuerpos de Lewy y la demencia tipo Alzheimer. Muchos pacientes con demencia por Cuerpos de Lewy tienen placas de amiloide mezcladas con Cuerpos de Lewy corticales, y algunos también presentan las placas seniles y los depósitos neurofibrilares propios de la demencia tipo Alzheimer (Samuel et al., 1997). Sin embargo, los pacientes con demencia por cuerpos de Lewy tienen más afectación colinérgica en el SNC que los pacientes con demencia tipo Alzheimer (Tiraboschi et al., 2002).

#### **2.3.4.- SÍNTOMAS SENSITIVOS Y DOLOR**

Los síntomas sensitivos y, en particular la presencia de dolor espontáneo, ya se reconocían como parte de la EP en las primeras descripciones clínicas del trastorno. El propio James Parkinson describió el “dolor reumático” homolateral a la extremidad afectada por temblor de reposo (Parkinson, 2002). Este síntoma puede aparecer hasta en el 40% de los pacientes con EP (Ford, 1998). Su presencia se ha relacionado con la aparición de complicaciones motoras, especialmente las discinesias y la distonía. A su vez, también aparece asociado a otros síntomas no-motores como la depresión y la ansiedad. Sin embargo, también puede ser un síntoma independiente y aparecer de forma precoz a lo largo del curso de la enfermedad (Mylius et al., 2011).

La etiopatogenia de este síntoma es compleja puesto que puede surgir como consecuencia de la neurodegeneración en diferentes estructuras cerebrales, hecho que lleva a que diferentes sustratos etiopatogénicos generen el mismo síntoma. Además,

diferentes factores etiológicos pueden agregarse en un mismo paciente. En base al origen neuroanatómico de la percepción dolorosa, Ford describió cinco tipos de sensaciones álgicas o displacenteras que pueden presentar los pacientes con EP. Según este autor, estos cinco tipos serían: dolor musculoesquelético, dolor neuropático o radicular, dolor asociado a la distonía, dolor central y disconfort asociado con la presencia de acatisia (Ford, 2010). El más frecuente es el dolor musculoesquelético y el asociado a la presencia de distonía. Estas causas a su vez, también pueden clasificarse en dos grandes tipos: síntomas sensitivos primarios y secundarios. Dentro de los secundarios quedarían englobadas todas aquellas manifestaciones dolorosas que pueden presentar también otras personas mayores sin EP, fruto de la edad avanzada. Entre ellos destacan el dolor musculoesquelético y el radicular o neuropático.

Los síntomas sensitivos primarios se describen como entumecimiento, hormigueo, escozor, dolorimiento, frialdad, etc. Estas sensaciones suelen tener un carácter intermitente y estar mal localizadas (Snider et al., 1976). En un estudio que valoró los síntomas sensitivos primarios y el dolor en pacientes con fluctuaciones motoras con levodopa, se observó que eran más frecuentes en los estados *off* (Witjas et al., 2002).

Se conoce poco la fisiopatología de estos síntomas en la EP. En un estudio con potenciales provocados somatomorfos se observó que éstos son normales en pacientes con EP y síntomas sensitivos (Koller, 1984). Varios estudios han aportado indicios de que la aparición del dolor es probablemente el resultado de una alteración del procesamiento central del mismo, como consecuencia del proceso neurodegenerativo. Por otro lado, se ha observado una disminución de los umbrales de percepción del calor

en los pacientes con EP en comparación con los controles sanos, siendo menores en el lado más afectado por la enfermedad en aquellos pacientes con una presentación unilateral o asimétrica (Djaldetti et al., 2004). Entre las posibles explicaciones a estos datos se incluye una pérdida de las eferencias dopaminérgicas descendentes inhibitoras del dolor en las sinápsis de las astas dorsales, como consecuencia de la pérdida de neuronas dopaminérgicas en el área tegmental ventral o en la sustancia negra. Así mismo, también es posible que la denervación dopaminérgica induzca una hipersensibilidad central a los estímulos dolorosos a través de conexiones entre los ganglios basales y el tálamo. También podrían estar implicados mecanismos no dopaminérgicos, por ejemplo, pérdida de las eferencias descendentes noradrenérgicas inhibitoras del dolor desde el locus cerúleo al asta dorsal de la médula espinal (Buzas y Max, 2004). Y, por último, se sabe que la degeneración cortical generalizada con Cuerpos de Lewy también puede afectar a zonas del sistema de procesamiento central del dolor, como la circunvolución del cuerpo calloso, la corteza insular, la amígdala y el hipotálamo.

La hiposmia es un síntoma sensitivo que aparece hasta en el 80-90% de los pacientes con EP (Hawkes et al., 1997). Puede cursar con dificultades en la detección, discriminación e identificación de olores. Se ha descrito que un elevado porcentaje de enfermos presenta este síntoma de forma precoz e incluso puede aparecer algunos años antes del debut de los síntomas motores (Tissingh et al., 2001). Por este motivo, algunos autores postulan que se trataría de un síntoma prodrómico de la EP. También se ha descrito su presencia en los familiares de primer grado de pacientes con EP tanto en las formas familiares como en las esporádicas (Montgomery et al., 1999). Así mismo, se considera que la aparición de este síntoma en individuos de edad avanzada sanos,



aumenta el riesgo entre un 10 y un 22% de desarrollar la enfermedad (Ponsen et al., 2004).

Otros síntomas sensitivos, aunque proporcionalmente menos estudiados, son las alteraciones visuales. Los pacientes con EP pueden presentar síntomas de ojo seco, anomalías de los reflejos pupilares a la luz y alteraciones de la retina. Ésta puede presentar cambios tanto funcionales como estructurales (Archibald et al., 2009). Estas alteraciones en la retina se atribuyen a disfunciones dopaminérgicas, aunque los estudios que analizan este aspecto son escasos (Harnois y Di Paolo, 1990).

### **2.3.5.- SÍNTOMAS Y SÍNDROMES PSICOPATOLÓGICOS**

Los síntomas psicopatológicos pueden a su vez subclasificarse en primarios y secundarios, según aparezcan como consecuencia del proceso neurodegenerativo propio de la enfermedad o sean un efecto adverso de los tratamientos instaurados para compensar la sintomatología motora. Siguiendo esta clasificación se considerarían síntomas primarios la depresión, la ansiedad, los trastornos del sueño, la apatía y la fatiga. Como síntomas secundarios destacan los trastornos del control de los impulsos, el síndrome de disregulación dopaminérgica y los síntomas psicóticos. Basalmente, algunos autores han sugerido que los pacientes con EP tendrían una personalidad premórbida muy constante y característica. A continuación pasamos a describir estos síntomas.

### **2.3.5.1.- Trastornos depresivos**

Los síntomas depresivos son uno de los síntomas no-motores más frecuentes en la EP y tienen un impacto negativo en la evolución de la enfermedad. De hecho, cuando James Parkinson hizo la primera descripción de la enfermedad en su artículo “An Essay on the Shaking Palsy” describió a un paciente como “*al sujeto más melancólico que había visto*” (Parkinson, 2002). A pesar de ello, no fue hasta el año 1986 cuando se realizó una primera descripción clínica de las características de este trastorno en la EP y actualmente la depresión sigue siendo poco reconocida e infratratada (Reijnders et al., 2008; Santamaria et al., 1986). Los datos de prevalencia oscilan entre el 2.7% y el 90%, con una media del 42.4% de los pacientes. Se ha descrito una incidencia anual entre el 2.6% y el 13% de los pacientes (Slaughter et al., 2001). La disparidad de estos datos puede ser, en parte, debida a la dificultad de diagnóstico de un trastorno depresivo en el contexto de un paciente con EP, puesto que muchos de los síntomas se solapan con los propios de la enfermedad. Por ejemplo, la facies hipomímica, la lentitud motora, la hiporexia y el insomnio son síntomas presentes en los dos trastornos. Además, los trastornos depresivos tienden a asociarse con otros síntomas no-motores como los trastornos del sueño, la fatiga, la apatía, la ansiedad y la pérdida ponderal, los cuales en estos pacientes también pueden aparecer de forma independiente de la sintomatología depresiva y obligan a realizar un correcto diagnóstico diferencial.

Recientemente, en una revisión sistemática se concluyó que el 17% de los pacientes con EP tienen un trastorno depresivo mayor, el 22% un trastorno depresivo menor y el 13% una distimia (Reijnders et al., 2008). Revisiones previas han obtenido resultados similares. Así, Slaughter concluyó que un 25% de los pacientes presentaban un trastorno depresivo mayor, el 37% un trastorno depresivo menor y 23% una distimia

(Slaughter et al., 2001). Globalmente, el 35% de los pacientes presentarían sintomatología depresiva de una intensidad clínicamente relevante y uno de cada cinco pacientes, un trastorno depresivo mayor (Barone et al., 2009). En general, se ha descrito que estos síntomas serían más frecuentes en las mujeres y en los pacientes con un mayor tiempo de evolución de la EP (Riedel et al., 2011).

La sintomatología depresiva también puede ser un síntoma precoz en el curso de la enfermedad, pudiéndose presentar en un 10-15% de los pacientes en fases iniciales, cuando todavía no han aparecido los síntomas motores (Aarsland et al., 2012). Sin embargo, es difícil, ante la presencia de síntomas depresivos previos al debut de la EP, determinar si son un síntoma prodrómico de la enfermedad o se trata de un trastorno depresivo idiopático. Para esclarecer este aspecto, Shiba y colaboradores realizaron un estudio de cohortes retrospectivo en el que se analizó la presencia de síntomas depresivos a los 5, 10 y 15 años previos al inicio de los síntomas motores. Se concluyó que los episodios depresivos ocurridos más de cinco años antes del debut de los síntomas no tenían una asociación estadísticamente significativa con la enfermedad, en cambio los episodios ocurridos menos de cinco años antes sí que se relacionaban (Shiba et al., 2000). El establecimiento del límite de cinco años es coherente con los datos neuropatológicos de los que disponemos. En este sentido, destacar que estudios *postmortem* sugieren que la pérdida neuronal en la sustancia negra antecede a la aparición de los síntomas motores aproximadamente unos 4.7 años (Fearnley y Lees, 1991).

Considerando la frecuente presencia del antecedente de un episodio depresivo, un aspecto de interés es el estudio de las causas de la relación entre este antecedente y el

desarrollo de EP (Ishihara y Brayne, 2006). Se han publicado pocos estudios que analicen los motivos de esta cronología. Uno de los más consistentes es el desarrollado por Jacob y colaboradores en el año 2010. En él se estudiaron 371 pacientes en el momento de ser diagnosticada la EP. Se concluyó que los varones con la enfermedad habían sido diagnosticados y tratados por un trastorno depresivo los 5 años previos más frecuentemente que sus hermanos o los controles sanos. Este dato no se presentó en las mujeres. Esta observación sugiere que la sintomatología depresiva sería más probablemente un síntoma prodrómico que un factor de riesgo (Jacob et al., 2010). Los datos de este estudio son consistentes con los observados en el trabajo de Alonso y colaboradores en el que se describe que el diagnóstico de EP es más frecuente durante los dos años de seguimiento, en aquellos pacientes a los que se les prescriben antidepresivos. Sin embargo, en este estudio no se describen diferencias de género (Alonso et al., 2009).

La presencia de síntomas depresivos tiene un impacto negativo en la evolución de la enfermedad. Así, se ha descrito que en estos casos la progresión es mayor, el deterioro cognitivo se incrementa a mayor velocidad, empeora la calidad de vida del paciente y del cuidador y aumenta la mortalidad (Hughes et al., 2004; Schrag et al., 2000).

El origen de la sintomatología depresiva en la EP es multifactorial. Por un lado influyen aspectos psicosociales relacionados con el estrés emocional derivado de la propia enfermedad. Por el otro, se postula la existencia de una vulnerabilidad personal condicionada por la presencia de algunos genes considerados de riesgo (Belarbi et al., 2010; Mossner et al., 2001). Además, la neurodegeneración causante de la enfermedad

tendría un papel determinante en la aparición de estos síntomas. Así, la sintomatología depresiva se ha relacionado principalmente con disfunciones en las regiones límbicas, en la zona orbital del córtex prefrontal y en la cabeza del caudado (Tang y Strafella, 2012). También se ha descrito una mayor hipoperfusión en la región orbitofrontal y en la cabeza del caudado en los pacientes con EP y un trastorno depresivo comparada con los pacientes con esta enfermedad pero sin depresión (Matsui et al., 2007). Así mismo, como se ha descrito previamente, la EP cursa con una pérdida de células en el locus cerúleo. Estudios *postmortem* han determinado que en los pacientes con EP y depresión esta pérdida es incluso mayor (Frisina et al., 2009). También se ha observado una disminución de la inervación noradrenérgica y dopaminérgica en diferentes regiones límbicas (cingulado anterior, tálamo, amígdala, estriado ventral) (Remy et al., 2005).

La estimulación cerebral profunda es un tratamiento útil para algunos pacientes con EP. Su aplicación exige un elevado conocimiento de la neuroanatomía de la enfermedad pero a su vez permite comprender los mecanismos de aparición de algunos de sus síntomas. En el caso de la sintomatología depresiva se ha observado que la estimulación subtalámica puede empeorarla y se ha descrito un incremento del riesgo de suicidio, con una frecuencia del 0.45% de suicidios consumados y 0.90% de tentativas de suicidio en los pacientes que reciben este tratamiento (Voon et al., 2008). Estos datos sugieren una posible implicación funcional del subtálamo en la aparición de sintomatología depresiva grave.

Como se ha señalado, en la EP se afectan múltiples neurotransmisores cuya disfunción, puede condicionar la aparición de sintomatología depresiva. Existe controversia acerca de qué tipo de neurotransmisor estaría implicado principalmente en

la aparición de estos síntomas. En general, se cree que la pérdida dopaminérgica estriatal, principalmente en el área tegmental ventral, así como en sus proyecciones corticales y límbicas tendría una implicación principal en la aparición de estos síntomas. Esta afirmación se sustenta en diferentes estudios con PET o SPECT en los que se han utilizado agonistas dopaminérgicos ( $[^{11}\text{C}]$ -Raclopride), ligandos del transportador de dopamina y noradrenalina ( $[^{18}\text{F}]$ -Dopa y  $[^{11}\text{C}]$ -RTI32) y ligandos del transportador de dopamina ( $[^{99\text{m}}\text{Tc}]$ -TRODAT-1). En estos estudios se observa una menor captación de estas moléculas en las regiones mencionadas, en los pacientes con síntomas depresivos (Remy et al., 2005; Thobois et al., 2010). Curiosamente, numerosos pacientes evaluados en estos estudios presentan depresión asociada con ansiedad, hecho que sugiere mecanismos etiológicos comunes entre estas dos entidades. Como se ha mencionado, la disfunción noradrenérgica, aparecida como consecuencia de la neurodegeneración en el cuerpo cerúleo, también se ha relacionado con la aparición de un trastorno depresivo en estos pacientes (Remy et al., 2005). En cuanto a la serotonina, se ha descrito que los pacientes con EP y depresión tienen una mayor pérdida neuronal en los núcleos del Rafe (Berg et al., 1999) así como un nivel inferior de ácido 5-hidroxi-indolacético en el líquido cefalorraquídeo (Mayeux et al., 1986). Sin embargo, otros estudios no encuentran relación entre los niveles de serotonina y la presencia o gravedad de la sintomatología depresiva (Kerenyi et al., 2003; Leentjens et al., 2006). Estudios con PET y SPECT apoyan la implicación del sistema serotoninérgico en la aparición de estos síntomas. Así, estudios en los que se ha utilizado  $[^{11}\text{C}]$ -DASB, un ligando del transportador de serotonina, y  $[^{18}\text{F}]$ -MPPF, un agonista selectivo del receptor de serotonina 1A, han puesto de manifiesto un aumento de la actividad del transportador de serotonina y una disminución del receptor postsináptico 1A de

serotonina. Estos datos sugieren la presencia de unos niveles inferiores de serotonina en la hendidura sináptica y una menor actividad de la misma (Ballanger et al., 2011). Por otro lado, estudios con ultrasonidos han objetivado una disminución de la ecogenicidad en el Rafe y una hiperecogenicidad en la sustancia negra en aquellos pacientes con diagnóstico reciente de EP que presentan un trastorno depresivo (Cho et al., 2011). La hiperecogenicidad en la sustancia negra constituye un hallazgo presente en más del 90% de los pacientes con EP, apareciendo como consecuencia de los depósitos anómalos de hierro. Sin embargo, en condiciones normales y en la EP sin depresión, los núcleos del Rafe, al igual que el núcleo Rojo mesencefálico, presentan una hiperecogenicidad, puesto que fisiológicamente en estas estructuras existe depósito de hierro (Walter et al., 2007). La observación de que los pacientes con EP y depresión tienen una hipoecogenicidad en el Rafe sugeriría que la afectación serotoninérgica derivada de la alteración estructural y funcional de esta estructura sería una de las causas de esta sintomatología. Sin embargo, las estructuras del Rafe afectadas en los estadios iniciales de la enfermedad son las estructuras inferiores, las cuales proyectan principalmente a los núcleos somáticos inferiores y a la médula espinal y no inervan a los núcleos superiores. Paradójicamente, las estructuras más rostrales, son las que proyectan a los núcleos superiores implicados en la sintomatología depresiva y se afectan en el estadio 3 de Braak y Braak, momento en el que también aparece la degeneración de la SNc y, secundariamente aparecen los síntomas motores (Walter et al., 2007).

Los estudios de estimulación neuroendocrina tampoco aportan datos concluyentes. Se considera que la respuesta de la prolactina a la fenfluramina es un indicador indirecto de la actividad serotoninérgica. En el trastorno depresivo esta respuesta es aplanada, como reflejo de un estado hiposerotoninérgico. En la EP se ha

descrito una disminución de la respuesta de la prolactina a la estimulación con fenfluramina, apoyando la hipótesis de la implicación serotoninérgica en estos síntomas (Kostic et al., 1996). Sin embargo, y de forma contrapuesta a los datos referidos, dos estudios que utilizan la depleción de triptófano como un mecanismo para disminuir de forma rápida los niveles de serotonina, no observaron una mayor alteración del estado de ánimo en los pacientes con EP que en los controles (Leentjens et al., 2006; Mace et al., 2010)

Considerando estos resultados, se puede concluir que la implicación del sistema serotoninérgico en la sintomatología depresiva asociada con la EP parece no tener la misma importancia etiopatogénica que en la sintomatología depresiva aparecida en otros contextos y probablemente no es el único neurotransmisor implicado en su aparición. Sin embargo, esta afirmación debe ser tomada con cautela y matizada a la luz de ulteriores estudios que analicen este aspecto con mayor profundidad.

La disminución en la función colinérgica también se ha relacionado con la aparición de sintomatología depresiva en la EP. Se ha descrito que la gravedad de la sintomatología depresiva y de la apatía, correlacionan con la denervación cortical de acetilcolina (Bohnen et al., 2007). Una característica bastante específica de la depresión asociada a la EP es que su presencia se relaciona con un empeoramiento cuantitativo pero no cualitativo de los déficits cognitivos previos (Troster et al., 1995). Este efecto modulador de la sintomatología depresiva sobre el deterioro cognitivo, sugiere que probablemente los mecanismos etiológicos subyacentes a ambos síntomas en la EP son similares. También se ha descrito una disminución del receptor de acetilcolina  $\alpha 4\beta 2$  en pacientes con EP y sintomatología depresiva y la densidad de este receptor se ha



correlacionado con la gravedad de la sintomatología depresiva (Meyer et al., 2009). Estos datos sugieren la implicación de la acetilcolina en la aparición de sintomatología depresiva en la EP, hecho que explicaría por un lado los datos que apuntan a que la sintomatología depresiva podría ser un factor de riesgo de demencia en la EP y por el otro, la limitada eficacia de los fármacos con un efecto serotoninérgico en la mejora de la depresión en esta enfermedad.

Los cambios inflamatorios y la citotoxicidad secundaria a las hormonas del estrés también están probablemente relacionados con la aparición de esta sintomatología, aunque no disponemos de estudios que lo analicen específicamente en el contexto de la EP.

La aparición de síntomas depresivos está probablemente también condicionada por una vulnerabilidad genética. Estudios de agregación familiar han sugerido que probablemente existe una vulnerabilidad genética común entre la depresión y la EP (Fahim et al., 1998). Se han investigado los transportadores de los neurotransmisores, como potenciales moduladores de los niveles de diferentes monoaminas. El alelo corto del promotor del transportador de la serotonina se considera un factor de riesgo de los trastornos depresivos en la población general, especialmente en la sintomatología depresiva aparecida en situaciones de estrés (Caspi et al., 2003). En pacientes con EP dos estudios con tamaños muestrales pequeños describieron una asociación entre este alelo y la sintomatología depresiva (Menza et al., 1999; Mossner et al., 2001). Sin embargo, dos estudios posteriores con una muestra mayor no replicaron dicha asociación (Burn et al., 2006; Zhang et al., 2009). Por último, otro estudio que analizó la

implicación de los promotores de la serotonina y la dopamina, no encontró asociación (Dissanayaka et al., 2009).

### **2.3.5.2.- Trastornos de ansiedad**

La ansiedad es un síntoma no-motor cuya prevalencia en la EP se estima que oscila entre el 5.3% y el 50% de los pacientes (Dissanayaka et al., 2010; Negre-Pages et al., 2010; Pontone et al., 2009; Stein et al., 1990; Walsh y Bennett, 2001). Es más frecuente en los pacientes que también asocian un trastorno depresivo, habiéndose descrito que el 14% de los enfermos presentan los dos síntomas simultáneamente (Kano et al., 2011; Menza et al., 1993b). La sintomatología ansiosa, es más frecuente en las mujeres y en los pacientes más jóvenes. Además, también se ha relacionado con la presencia de distonía matutina y de fluctuaciones motoras, y se ha descrito una mayor frecuencia de este síntoma durante los periodos *off* (Pontone et al., 2009). En cambio, no se relaciona con la gravedad de la enfermedad ni con el tipo de tratamiento realizado (Negre-Pages et al., 2010).

En un estudio reciente, se ha descrito que el 34% de los pacientes presentan algún trastorno de ansiedad, diagnosticado siguiendo criterios del DSM-IV, y el 11.8% presentaban más de un trastorno de ansiedad simultáneamente (Leentjens et al., 2011). La forma de expresión de este síntoma puede ser variable. En general, se ha descrito que estos pacientes pueden presentar crisis de ansiedad, trastornos de ansiedad generalizada, fobia social, agorafobia, trastorno obsesivo-compulsivo y otros trastornos de ansiedad no especificados. Este último diagnóstico es el que más frecuentemente reciben los pacientes (Pontone et al., 2009). De forma similar al trastorno depresivo, se ha sugerido que la ansiedad podría ser un síntoma prodrómico de la EP. Sin embargo, los estudios

realizados en este ámbito son pocos y sus resultados no concluyentes (Weisskopf et al., 2003).

La neurobiología de la ansiedad en la EP es poco conocida (Blonder y Slevin, 2011). Dada la frecuente asociación de este síntoma con los trastornos depresivos, aunque quizá de forma simplista, se ha sugerido un origen neurobiológico similar. En estudios realizados en pacientes sin EP se ha observado relación entre la sintomatología ansiosa y el córtex prefrontal así como la amígdala, dos regiones que proyectan al estriado (Prediger et al., 2011). También se ha observado un aumento de la liberación de dopamina en el córtex prefrontal en situaciones de estrés y un estudio con PET en pacientes sin EP encontró relación entre la presencia de características ansiosas de personalidad y una disminución de la captación de  $^{18}\text{F}$ -fluorodopa en el caudado (Laakso et al., 2003). En pacientes con EP se ha observado, de forma paradójica, una correlación positiva entre los rasgos de personalidad ansiosos y depresivos y la captación de  $6\text{-}^{18}\text{F}$ -fluorodopa en el caudado derecho (Kaasinen et al., 2001). También se ha descrito que la gravedad de estos síntomas correlaciona con la disminución de los receptores de dopamina en el putamen anterior izquierdo (Weintraub et al., 2005).

En general, se considera que los síntomas de ansiedad aparecerían de forma secundaria a la disfunción dopaminérgica o fruto de las alteraciones en la interacción de este neurotransmisor con otros sistemas como el noradrenérgico y el serotoninérgico. Apoyando esta hipótesis, se ha descrito una disminución de los niveles de ácido homovanílico y de la dopamina- $\beta$ -hidroxilasa en el líquido cefaloraquídeo de los pacientes con crisis de ansiedad y EP (Nagatsu y Sawada, 2007). También se ha sugerido que la afectación del locus cerúleo podría asociarse con la aparición de crisis

de ansiedad (Tan, 2012). Remy y colaboradores realizaron un estudio con PET, en el que utilizando el ligando de los receptores de dopamina y noradrenalina [ $^{11}\text{C}$ ]RTI-32 PET, observaron que la sintomatología ansiosa y depresiva se asociaba con una disminución de la captación del trazador en las regiones límbicas (Remy et al., 2005). Algunos polimorfismos de la serotonina también se han relacionado con los síntomas depresivos y ansiosos en esta enfermedad (Menza et al., 1999). La relación entre la sintomatología ansiosa y otros neurotransmisores como el GABA o el glutamato, no se ha descrito en la EP. No obstante, estudios preclínicos han sugerido que fármacos que modulan estos neurotransmisores podrían ser eficaces en el tratamiento de la ansiedad de los pacientes con EP (Chen et al., 2011).

Otro aspecto controvertido es la relación entre la presencia de ansiedad y la medicación antiparkinsoniana puesto que en la literatura se ha descrito tanto mejoría como empeoramiento de estos síntomas con el tratamiento con L-dopa (Richard et al., 1996; Stacy et al., 2010), pergolida (Lang et al., 1982; Menza et al., 1993b) e inhibidores de la MAO-B (Leentjens et al., 2011; Negre-Pages et al., 2010). Por otro lado, recientemente se ha descrito el Síndrome de Retirada de Agonistas Dopaminérgicos, el cual lo presentarían entre el 15.5% y el 19% de los pacientes a los que se les retira el tratamiento con fármacos agonistas dopaminérgicos (Rabinak y Nirenberg, 2010). Este síndrome se caracteriza por la aparición de un conjunto de síntomas físicos y psicológicos que correlacionan con la retirada de los fármacos agonistas dopaminérgicos de forma dosis dependiente. Estos síntomas causan distrés clínico o disfunciones sociales y funcionales, son refractarios al tratamiento con levodopa y con otros fármacos no agonistas dopaminérgicos y no se pueden atribuir a otro trastorno asociado. Los síntomas psiquiátricos asociados a este síndrome

comprenden crisis de ansiedad, irritabilidad, aumento de la ansiedad basal, inquietud motriz, depresión, disforia, insomnio, fatiga y mialgias generalizadas. Estos síntomas se asocian con un cuadro vegetativo que cursa con hipotensión ortostática, somnolencia, náuseas y sudoración (Pondal et al., 2012). Este síndrome es más frecuente en los pacientes con algún trastorno del control de los impulsos y puede ser un factor de riesgo para desarrollar un Síndrome de Disregulación Dopaminérgica.

### **2.3.5.3.- Trastornos del sueño**

Los trastornos del sueño se encuentran entre los problemas no-motores más frecuentes de la EP. Consisten en dificultad para conciliar el sueño, despertares frecuentes, calambres nocturnos, síndrome de piernas inquietas, incontinencia de orina nocturna, confusión nocturna, episodios de sueño súbito, trastorno de conducta del sueño REM y somnolencia diurna.

En el origen de estos síntomas se han propuesto diferentes mecanismos etiológicos ligados a la pérdida de neuronas dopaminérgicas. Así, se cree que la neurodegeneración de la EP influye en la estructura del sueño ya que provoca fragmentación del mismo, reduce su eficiencia, disminuye el sueño de ondas lentas y reduce el sueño REM.

El **síndrome de piernas inquietas (SPI)** se ha descrito en la EP pero los estudios de prevalencia son escasos y con resultados heterogéneos. Así, la prevalencia descrita oscila desde el 0% hasta el 50% (Braga-Neto et al., 2004; Tan et al., 2002). Además, la superposición clínica entre el SPI, las molestias y la inquietud en las extremidades inferiores relacionadas con el deterioro de fin de dosis y la acatisia

complican las evaluaciones clínicas del verdadero SPI. Algunos autores sugieren que esta asociación puede ser debida al hecho de que ambas entidades tienen rasgos comunes que apuntan a que su origen se encuentra en una disfunción dopaminérgica en el SNC. De hecho, la fisiopatología subyacente, potencialmente compartida por el SPI y la EP, se refleja en las semejanzas en la respuesta al tratamiento dopaminérgico, en el empeoramiento clínico con medicamentos antidopaminérgicos, en la asociación con movimientos periódicos de las piernas y con el hecho de que tras el tratamiento crónico con medicaciones dopaminérgicas aparece un fenómeno de aumento tanto del SPI como de las discinesias de la EP. Sin embargo, también existen algunas evidencias que sugieren que la fisiopatología de ambas entidades es diferente. Así, la disfunción motora de la EP se debe a una disfunción del sistema dopaminérgico nigroestriatal (A9) y en el SPI a la del diencefaloespinal (A11). Por otro lado, destaca que en la sustancia negra de la EP hay pérdida celular, Cuerpos de Lewy y aumento de hierro; en cambio, en el SPI no hay pérdida celular ni Cuerpos de Lewy y el hierro tisular está disminuido. Walters publicó un estudio de seguimiento de pacientes con SPI con el objetivo de determinar la asociación entre la presencia de SPI y la EP. Atendiendo a los resultados de este estudio, no existiría dicha asociación (Walters et al., 2003).

En los últimos años han aparecido diferentes publicaciones que evalúan el **trastorno de conducta del sueño REM (TCSR)** en los pacientes con EP. En general, se concluye que lo presentan entre el 46-58% de los pacientes con EP y en el 20-30% de ellos aparece antes del parkinsonismo. Por razones desconocidas predomina en varones y aparece tanto en pacientes cognitivamente preservados como en los que asocian demencia y es independiente del tratamiento dopaminérgico. La sospecha clínica de TCSR se debe confirmar con un estudio polisomnográfico con registro audiovisual.

Esto es debido a que las pesadillas y las conductas anormales referidas pueden confundirse fácilmente con despertares confusionales, alucinaciones visuales y movimientos periódicos de las piernas.

El TCSR se debe a la disfunción de ciertos núcleos del tronco como el núcleo subceruleo y el magnocelular, así como sus conexiones anatómicas ascendentes con la sustancia negra, el estriado y el sistema límbico y, finalmente, descendentes con las astas anteriores de la médula espinal. En su origen probablemente están implicados diferentes neurotransmisores, destacando el GABA, el glutamato, la acetilcolina, la serotonina y la dopamina (Iranzo et al., 2009). El hecho de que en algunos pacientes los TCSR antecedan al parkinsonismo sugiere que en estos pacientes las estructuras del bulbo y puente que modulan el sueño REM se afectan antes que la sustancia negra en el mesencéfalo. Esto parece encajar con los estudios anatomopatológicos del grupo de Braak. Sin embargo, esta hipótesis no explicaría que haya un 50% de pacientes que no tengan TCSR o que en el 80% el parkinsonismo aparezca antes que el TCSR.

La **somnolencia diurna excesiva** puede aparecer en pacientes con EP. Se considera una somnolencia excesiva cuando aparece una tendencia exagerada a quedarse dormido ante situaciones inapropiadas de la vida cotidiana como conduciendo, leyendo o hablando. Un estudio epidemiológico ha concluido que en la población general masculina de edad avanzada, la somnolencia diurna excesiva se relaciona con un riesgo aumentado de desarrollar EP (Abbott et al., 2005). Las causas de esta excesiva somnolencia diurna son multifactoriales. Se ha descrito la implicación de la degeneración de las estructuras del encéfalo que mantienen el ciclo sueño-vigilia, en especial del circuito dopaminérgico mesocorticolímbico que nace del área tegmental

ventral en el mesencéfalo, y un efecto sedante de los fármacos dopaminérgicos usados para mejorar el estado motor de los pacientes. Otras causas podrían ser la depresión, el síndrome de apnea obstructiva del sueño y el uso de fármacos con efecto sedante.

La somnolencia diurna excesiva debe diferenciarse de los **episodios de sueño súbito**. Éstos son menos frecuentes, aunque en algún estudio se ha señalado que pueden ocurrir hasta en el 32% de los pacientes (Ferreira et al., 2006). Los episodios de sueño súbito son breves y ocurren mientras los sujetos conducen o realizan actividades más activas como comer, beber, escribir y hablar. Se han considerado como un efecto clase de los agentes dopaminérgicos, tanto de la levodopa como los agonistas dopaminérgicos ergóticos y no ergóticos. No parece que el tipo de agonista aumente o disminuya el riesgo, por lo que se considera un efecto de grupo. En estudios polisomnográficos se ha observado que son rápidas transiciones desde la vigilia hasta un sueño superficial no-REM, sin que aparezca el sueño REM. Su duración suele oscilar entre 2 y 16 minutos.

El trastorno del sueño más frecuente en la EP, al igual que en la población general, es el **insomnio**. El tipo de insomnio más frecuente en la EP es el de mantenimiento. Es posible que el paciente se despierte espontáneamente y que la presencia de rigidez, bradicinesia o temblor le dificulte conciliar el sueño de nuevo o también es posible que la molestia causada por la incapacidad para darse la vuelta en la cama sea lo que le despierte y posteriormente alargue la duración del periodo de insomnio. La nicturia asociada con la dificultad para desplazarse hasta el lavabo son otros problemas frecuentemente referidos por los pacientes. Los pacientes con EP y demencia pueden presentar despertares confusionales a media noche. Algunos pacientes también presentan dificultad para conciliar el sueño. En estos casos los concomitantes



más frecuente asociados son síntomas de ansiedad, discinesias inducidas por los agentes dopaminérgicos, coexistencia con SPI y el efecto de algunos fármacos a dosis altas como la selegilina, la levodopa y los agonistas dopaminérgicos. La depresión asociada a la EP es también una causa, al igual que en la población general, de insomnio de tercera fase. La distonía matutina es otra causa de este subtipo de insomnio (Menza et al.).

#### **2.3.5.4.- Apatía**

La frecuencia de apatía en la EP oscila en los diferentes estudios en torno al 17 y el 70% de los pacientes (Dujardin et al., 2007; Pluck y Brown, 2002). Tradicionalmente se ha considerado que la apatía es un síntoma tardío y más frecuente en pacientes con síntomas disejecutivos y demencia, habiéndose considerado como un factor de riesgo para el desarrollo de la misma (Dujardin et al., 2009; Pluck y Brown, 2002). De hecho, la apatía es uno de los síntomas principales de las demencias subcorticales y de las asociadas a patología del lóbulo prefrontal, por lo tanto, dado que la demencia subcortical es la propia de la EP, no es de extrañar que la apatía se asocie a la misma. Sin embargo, se dispone de insuficiente información para poder concluir que la presencia y severidad de la apatía tengan que ir ineludiblemente asociadas con el desarrollo de demencia. En este sentido, se ha observado que los pacientes pueden presentar apatía incluso en estadios iniciales de la enfermedad. Así, Pedersen describió que el 22.9% de pacientes de una muestra de 175 pacientes con EP no medicados presentaban apatía. Ésta era más frecuente en los varones, en los que tenían más sintomatología depresiva asociada y en los que presentaban una mayor afectación motora. En cambio, no había relación entre la presencia de apatía y el grado de afectación cognitiva (Pedersen et al., 2009b). El estudio ANIMO, desarrollado por un

grupo español, analizó una muestra de 557 pacientes con un diagnóstico reciente de la enfermedad. En este estudio la muestra estaba constituida por pacientes con estadios leves, puesto que el HY mediano era de 1.5. Se observó que el 33.4% de los pacientes presentaban apatía y el 38.6% apatía asociada a depresión (Cubo et al., 2012).

Otra situación frecuentemente asociada con la presencia de apatía es la estimulación cerebral profunda del núcleo subtalámico. Diferentes estudios sugieren que este tratamiento tanto unilateral como bilateral se asocia con la aparición posterior de apatía, habiéndose atribuido, en parte, su desarrollo a la disminución de los fármacos dopaminérgicos (Kirsch-Darrow et al., 2011). La presencia de apatía también se ha relacionado con la clínica depresiva, aunque se insiste en que el trastorno depresivo y el síndrome apático también pueden ser síndromes independientes, aunque frecuentemente asociados, en estos pacientes (Kirsch-Darrow et al., 2006).

Por otro lado, la presencia y gravedad de la apatía no se han relacionado con la gravedad de la sintomatología motora, la duración de la enfermedad ni con la dosis de agonistas dopaminérgicos (Dujardin et al., 2007; Pluck y Brown, 2002). Sin embargo, hay que señalar que estos datos no son homogéneos en los estudios realizados. Por ejemplo, en el estudio de Pedersen, publicado el año 2009, se sugería que el sustrato neurobiológico de la apatía es la afectación nigroestriada y que la neurodegeneración causante de la apatía y la patología asociada a la afectación motora ocurren en paralelo (Pedersen et al., 2009a).

La disparidad de los datos de prevalencia de apatía en la EP probablemente se debe al hecho de que el término apatía dista mucho de designar a un concepto homogéneo y ha experimentado cambios notables en su significado y uso durante los

últimos doscientos años, desde su introducción en la literatura psiquiátrica. De forma resumida, a lo largo de la primera mitad del siglo XIX se ligaba el concepto de apatía con la pérdida de la facultad afectiva. En los diccionarios médicos era definida como “ausencia de emociones”, mientras que la pasividad de conducta se comprendía como una parálisis de la voluntad y se denominaba abulia. Aunque apatía y abulia con frecuencia aparecían juntas en un mismo paciente, ambas permanecieron como conceptos y síntomas autónomos hasta hace poco. A lo largo del siglo XX, el concepto de apatía ha ido difuminando sus límites hasta el momento actual en el que se considera que hace referencia a la integración de fenómenos que afectan a los procesos volitivos, emocionales, cognoscitivos y motores (Luque y Villagrán, 2000). El concepto de apatía está presente en varias secciones del DSM IV-TR, aunque no queda claramente definido (American Psychiatric Association, 2000). De hecho, en este manual la apatía aparece más como un síntoma que como una entidad diagnóstica independiente. Sin embargo, actualmente tiende a considerarse que, aunque la apatía puede aparecer como un síntoma secundario a trastornos del estado de ánimo y enfermedades neurodegenerativas, también es un síndrome autónomo.

Sin embargo, todavía no hay un consenso acerca de su definición, a pesar de que numerosos autores han propuesto diferentes criterios diagnósticos. Robert Marin formuló a principios de los años noventa una definición de apatía y fue de los primeros en darle entidad propia e independiente de la depresión. Marin definió apatía como “la disminución simultánea de los concomitantes comportamentales, emocionales y cognoscitivos de la conducta dirigida hacia un fin [...] y debida a la pérdida de la motivación no atribuible a la disminución del nivel de conciencia, deterioro cognitivo o estrés emocional” (Marin, 1991). Una definición alternativa fue la propuesta por Levy

y colaboradores en la que se considera la apatía como una reducción cuantitativa de los actos comparados con comportamientos previos, a pesar de que el ambiente del paciente y su situación física permanezcan sin cambios (Levy et al., 1998). Stuss y colaboradores propusieron dividir la apatía en tres subtipos en función de la fase alterada: emocional, cognitiva y conductual o autoactivación (Stuss, 2000). Esta última definición fue modificada por Levy quien enfatizó que la apatía no sólo es un déficit emocional y cognitivo que puede revertir por estímulos externos (heteroactivación) sino que puede ser un déficit de las conductas propias o inducidas por el propio sujeto (autoactivación) (Levy y Czernecki, 2006). Los criterios de Marin fueron modificados por Starkstein quien indicó que un individuo estaba apático si se observaba una disminución en la motivación relativa a sus niveles previos de funcionamiento o estándares propios de su edad y cultura. En esta definición, este síntoma debe acompañarse de por lo menos uno de los síntomas de estos tres dominios: disminución de las cogniciones dirigidas a la consecución de objetivos, disminución de las conductas dirigidas a la consecución de objetivos y disminución de los concomitantes de las conductas dirigidas a la consecución de objetivos, con la consiguiente aparición de malestar clínicamente significativo y una afectación social u ocupacional. Posteriormente, estos criterios han sido revisados por Robert quien considera que junto con la disminución de la motivación es suficiente con la aparición de un síntoma sugestivo de una disminución de las conductas o cogniciones dirigidas a la consecución de objetivos y una disminución de la respuesta emocional. Estos síntomas deben estar presentes por lo menos durante 4 semanas durante la mayor parte del tiempo (tabla 6).

**TABLA 6:** Conceptos de apatía

<b>AUTOR</b>	<b>CONCEPTO DE APATÍA</b>
<b>Marin y cols.</b>	Trastorno de la motivación con componentes sensoriales, cognitivos, motores y afectivos
<b>Cummings y cols.</b>	Trastorno del interés o motivación. Incluye falta de emoción, de iniciativa y de entusiasmo.
<b>Stuss y cols.</b>	Trastorno de la iniciativa que se manifiesta por una falta de acciones iniciadas por uno mismo, las cuales pueden ser afectivas, conductuales o cognitivas. Incluye la apatía social que es un concepto que implica falta de interés por los demás.
<b>Robert y cols.</b>	Trastorno de la motivación que cursa con aplanamiento emocional, falta de iniciativa y falta de interés.
<b>Sockeel y cols.</b>	Trastorno de la curiosidad intelectual, iniciación de la acción, emoción y autoconsciencia.
<b>Levy y cols.</b>	Trastorno de las acciones voluntarias y dirigidas a un objetivo con tres componentes: emocional-afectivo, cognitivo y autoactivación.
<b>Starkstein y cols.</b>	Trastorno de la motivación con una disminución de las acciones y cogniciones dirigidas a objetivos.
<b>Robert y cols.</b>	Trastorno de la motivación con tres dominios: disminución de las cogniciones y conductas dirigidas a la consecución de objetivos y disminución de la emoción.

En el contexto de la EP los criterios más aplicados para el diagnóstico de apatía son los de Starkstein los cuales, como se ha mencionado, son una modificación de los propuestos inicialmente por Marin y han sido consensuados posteriormente por Robert y colaboradores.

El origen neurobiológico de la apatía en la EP no es del todo conocido. Se han postulado diferentes mecanismos etiopatogénicos, los cuales condicionarían un perfil

clínico diferencial del cuadro de apatía presentado en los diferentes pacientes. Uno de los neurotransmisores más frecuentemente relacionados es la dopamina. Su implicación se ha sugerido en base a estudios en los que se observa una diferencia en la severidad de la apatía en función del estadio *on-off* (Czernecki et al., 2002). En un estudio de SPECT con <sup>123</sup>I-FP-CIT en pacientes con demencia por Cuerpos de Lewy, enfermedad cuyas bases etiopatogénicas tienen muchas similitudes con las de la EP, los síntomas psicóticos, la apatía y la depresión se correlacionaban negativamente con los niveles de los transportadores de dopamina en el caudado y el putamen (Roselli et al., 2009). Teniendo en cuenta que la pérdida de dopamina no es homogénea en todo el estriado, las diferentes manifestaciones clínicas de la apatía podrían depender de cuál es el circuito más afectado (motor, cognitivo, límbico-asociativo). En la aparición de apatía también se han implicado vías adrenérgicas. Por ejemplo, se ha señalado que los pacientes con EP y apatía tienen una hipocaptación de receptores adrenérgicos en el estriado ventral, la cual es proporcional al grado de apatía (Remy et al., 2005). Por otro lado, la importancia del sistema colinérgico en la apatía de la EP no se ha establecido con certeza. Sin embargo, dos datos complementarios sugieren dicha implicación. En primer lugar, el hecho de que los déficits colinérgicos son frecuentes en los pacientes con disfunción cognitiva y EP y, como se ha señalado, la apatía se relaciona con la presencia de una disfunción ejecutiva (Zgaljardic et al., 2004); y en segundo lugar, la mejora de diferentes síntomas neuropsiquiátricos, entre ellos la apatía, con inhibidores de la colinesterasa. Existe menos información de la relación entre los déficits serotoninérgicos y la aparición apatía en la EP y no se han publicado estudios que analicen directamente esta asociación en pacientes con EP. Por ello, los datos de los que disponemos proceden de evidencias indirectas. La frecuente coexistencia de apatía y

depresión en los pacientes con EP, lleva a considerar que algunos de sus mecanismos causales podrían ser similares. Considerando que en el trastorno depresivo aparecido en la EP se han implicado tanto la dopamina como la serotonina, es probable que ésta también tenga influencia en la aparición de apatía. Sin embargo, esta observación es claramente una inferencia y requeriría más investigación. Otro enfoque que podría aportar información de la implicación de este neurotransmisor sería analizar la influencia de la serotonina en la aparición de apatía en otros contextos. No obstante, tras este análisis debemos concluir que los resultados obtenidos conducen a cierta confusión. Por un lado, algunos estudios sugieren que el tratamiento crónico con fármacos inhibidores de la recaptación de serotonina lleva a la aparición de apatía por un mecanismo reversible y dosis dependiente; por el otro, estudios del efecto de estos fármacos en la gravedad de la apatía de los pacientes con demencia tipo Alzheimer, indican que son adecuados para la mejora de este síntoma y su efecto también dependería de la dosis, observándose mayor eficacia con dosis más altas (Barnhart et al., 2004; Siddique et al., 2009). Dada la contrariedad y escasez de datos, se debe concluir que son necesarios más estudios para profundizar en esta relación.

Una de las estructuras más frecuentemente relacionadas con la presencia de apatía es el córtex prefrontal. Dado que éste es funcional y anatómicamente heterogéneo, se considera que los subtipos clínicos de apatía dependen de la región del mismo que esté principalmente afectada. Además, cada una de estas regiones tiene conexión con diferentes estructuras de los ganglios basales (caudado, globo pálido interno, tálamo dorsal y medial) por lo que las disfunciones en estas estructuras también podrían asociarse con la aparición de los diferentes tipos de apatía (Levy y Dubois, 2006). Siguiendo esta aproximación, podemos diferenciar los diferentes sustratos

neurobiológicos implicados en la aparición de apatía cognitiva, emocional, conductual y en la relacionada con la autoactivación. Actualmente, se considera que el córtex prefrontal junto con el cíngulo anterior, el córtex entorrinal y los ganglios basales participan en la selección de la información emocional procedente del medio interno y externo. Además, facilitan la elaboración del impulso y la monitorización de las conductas voluntarias. Su disfunción puede producir tanto déficits ejecutivos como una disminución de la motivación y de las conductas dirigidas a la consecución de objetivos (apatía conductual) (Isella et al., 2002). Por otro lado, la dopamina participa de los procesos de aprendizaje dependientes de refuerzo puesto que está implicada en los procesos de recompensa a través del circuito fronto-subcortical-límbico. La alteración de este circuito puede llevar a una disminución de la motivación y, en concreto, a lo que se ha denominado “apatía emocional”. En cuanto a la apatía cognitiva, aparecería por la disfunción dopaminérgica en la vía prefrontal dorsolateral y la parte dorsal del núcleo caudado (Sarazin et al., 2003).

Una hipótesis fisiopatológica alternativa a las previas sería aquella que tiene en cuenta la función del estriado como seleccionador de señales relevantes del entorno frente al ruido recibido constantemente. Lo mismo que con los síntomas motores de la EP, tras la depleción estriatal de dopamina, se produciría una pérdida de la capacidad del estriado para seleccionar y amplificar las señales relevantes, lo que contribuiría a producir apatía debido a que las aferencias estriatales no podrían seleccionar dichas señales (Levy y Dubois, 2006). Esta teoría se basa principalmente en el conocimiento de la función del estriado en la ejecución de actos dirigidos por objetivos y podría explicar los déficits en la autoactivación (García-Ramos et al., 2010).



### **2.3.5.5.- Fatiga**

La fatiga ha sido definida como “el sentimiento de agotamiento de mente y cuerpo que sigue a un esfuerzo, asociado a un deseo de descanso y a un rechazo o incapacidad para realizar cualquier otro esfuerzo” (Critchley, 1978).

Durante la segunda mitad del siglo XIX las quejas de debilidad y fatiga se extendieron por toda Europa occidental y Norteamérica de manera epidémica (Shorter, 1993). Por este motivo, inicialmente se le atribuyó una etiología infecciosa. Además, la fatiga como síntoma era una de las características fundamentales de la *neuroastenia*, una categoría clínica acuñada por Beard y Van Deusen (Luque y Villagrán, 2000). La *neuroastenia*, al final del pasado siglo, abarcaba la mayor parte de los trastornos funcionales que tenían a la fatiga como común denominador. Sin embargo, a lo largo de la historia de la neuropsiquiatría se han descrito otras enfermedades en las que la fatiga es uno de sus principales síntomas. Era, por ejemplo, uno de los síntomas definitorios de la *psicastenia*, una noción segregada de la *neuroastenia*. De acuerdo con Janet, “el cansancio y una horrorosa sensación de fatiga son percibidos por los psicasténicos al menor esfuerzo físico o mental”. Tanto la *neuroastenia* como la *psicastenia* perdieron paulatinamente su popularidad y desaparecieron como categorías diagnósticas tras la Segunda Guerra Mundial (Janet, 1903). Sin embargo, la fatiga sobrevivió a estas enfermedades y, desde entonces ha sido descrita como uno de los síntomas principales de diferentes enfermedades neurológicas como la *miastenia gravis*, la *esclerosis múltiple*, la *enfermedad de Arnold Chiari* y la *EP*. También es frecuente en enfermedades clasificadas como reumatológicas o sistémicas como el *lupus eritematoso sistémico* y la *fibromialgia* y es el síntoma principal del *Síndrome de Fatiga Crónica*.

Así mismo, la fatiga también ha sido relacionada con diferentes condiciones psiquiátricas como los trastornos depresivos y de ansiedad.

A pesar de la vasta literatura sobre este fenómeno y su importancia como síntoma en diferentes entidades, la fenomenología de los sentimientos de fatiga ha recibido mucha menos atención que otros síntomas psicopatológicos. Mosso, en el año 1904, intentó desarrollar una visión unitaria de la fatiga que incluía tanto aspectos físicos como cognitivos. Sin embargo, el mismo autor destacó la vaguedad del concepto, al subrayar la falta de precisión de los sentimientos de fatiga mental (o cognitiva) en comparación con los sentimientos de fatiga física: “en la fatiga muscular si el esfuerzo ha sido liviano sentimos un discreto cansancio; si el esfuerzo ha sido excesivo, experimentamos una sensación incómoda y dolorosa que permanece durante días. La necesidad de descanso tras un esfuerzo cerebral o la debilidad que sentimos tras una gran emoción o dolor emocional, es algo más vago y más indescriptible que el dolor local producido por la fatiga muscular”(Luque y Villagrán, 2000).

La visión de Mosso sobre la vaguedad del concepto de fatiga acabó siendo muy influyente y, en parte, contribuyó a impedir el desarrollo de una fenomenología de los sentimientos de fatiga en un futuro. Esto condujo a un pesimismo sobre la posibilidad de desarrollar una definición operativa del término “sentimiento de fatiga” y en 1921 Muscio sugirió que el término “fatiga” debería ser abandonado (Luque y Villagrán, 2000).

Sin embargo, la importancia de la percepción de fatiga es debida no sólo a la frecuente presencia de la misma en diferentes enfermedades, sino también a las consecuencias de ésta en el rendimiento y actividad de los pacientes que la presentan.

Por este motivo, durante los últimos años se ha incrementado notablemente la bibliografía relacionada con este síntoma en diferentes enfermedades y en concreto en la EP. Se ha señalado que es una de los síntomas no motores más frecuentes de la enfermedad y uno de los que afectan más a la calidad de vida (Weintraub y Burn, 2011). Su frecuencia varía en función de las características de la muestra y del instrumento de valoración, pero se suele considerar que afecta aproximadamente a 2/3 de los pacientes (tabla 7). El estudio de la fatiga en la EP se complica al considerar la posible asociación de dos tipos de sensaciones que pueden ser identificadas por el paciente con la misma denominación. Así, coloquialmente puede considerarse como fatiga tanto a la fatigabilidad motora o fatiga de origen periférico como a la fatiga central. La fatigabilidad motora se define como la pérdida progresiva de fuerza a medida que se repite el ejercicio y es una característica definitoria de la bradicinesia. Ésta es frecuente en la EP y es fácilmente objetivable con una exploración neurológica rigurosa. (Ziv et al., 1998). La fatiga central, es un concepto más complejo y subjetivo. Se trata de una sensación sostenida de cansancio, que no se relaciona de forma directa con la realización de una actividad física, aunque el ejercicio la empeora desproporcionadamente, y que no mejora con el reposo. Típicamente los pacientes ya se sienten cansados a primera hora de la mañana y se acompaña de una aversión a realizar cualquier actividad y de una anticipación ansiosa de las consecuencias de la misma. Se trata de un síntoma bidimensional puesto que cursa tanto con quejas de debilidad física como cognitiva. Anticipándonos a apartados posteriores, señalar que en el presente trabajo se aborda específicamente la percepción de fatiga central.

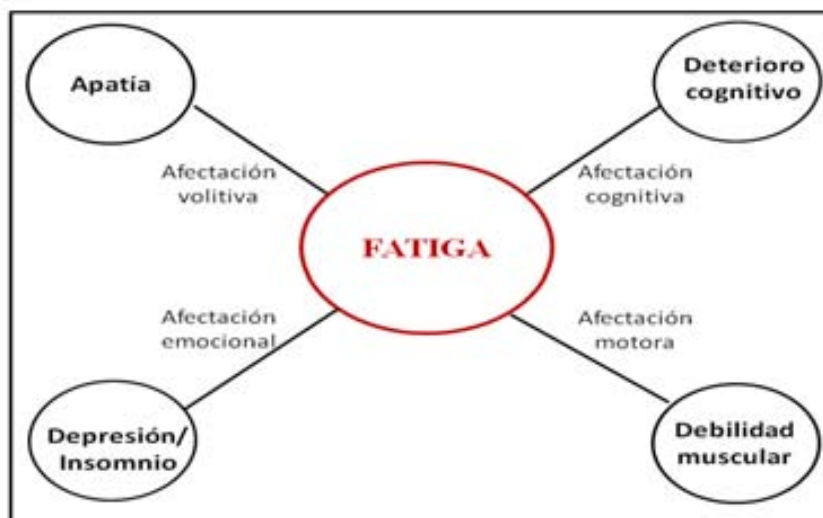
TABLA 7: Estudios que analizan la presencia de fatiga en el EP

AUTORES, AÑO	TAMAÑO MUESTRA	INSTRUMENTO EVALUACIÓN FATIGA	DISEÑO DEL ESTUDIO	FRECUENCIA DE FATIGA EN EP	ASOCIACIONES CLÍNICAS
Friedman y Friedman, 1993	58 pacientes 58 controles	Fatigue Severity Scale	Transversal	No descrita	Depresión
van Hilten y cols., 1993	90 pacientes 71 controles	Escala analógica visual con 5 grados	Transversal	48%	La fatiga no se relaciona con el nivel de actividad diurna
Hoff y cols., 1997	69 pacientes	Escala analógica visual	Transversal	43%	No diferencias en actividad, insomnio, tratamiento, gravedad
Karlsen y cols., 1999	233 pacientes 100 controles	Health Related Quality of Life questionnaire. Escala analógica visual.	Transversal	44.2%	Depresión
Abe y cols., 2000	26 pacientes 26 controles	Fatigue Severity Scale	Transversal	No descrita	Menor perfusión en el lóbulo frontal
Friedman y Friedman, 2001	26 pacientes	Fatigue Severity Scale	Cohorte retrospectivo (9 años)	No descrita	La fatiga tiende a ser persistente
Lou y cols., 2001	39 pacientes 32 controles	Multidimensional Fatigue Inventory Fatigue Severity Inventory	Transversal	No descrita	Síntomas depresivos
Shulman y cols., 2001	99 pacientes	Fatigue Severity Scale	Transversal	40%	UPDRS total
Alves y cols., 2004	233 pacientes (cohorte de inicio) 70 pacientes (seguimiento)	Fatigue Severity Scale Nottingham Health Profile	Cohorte prospectivo (8 años)	35.7% (inicio) 55.7% (final)	Estadío de la enfermedad (HY) Depresión Somnolencia diurna

<b>Havlikova y cols., 2008b</b>	78 pacientes	Multidimensional Fatigue Inventory	Transversal	No descrita	Depresión, UPDRS
<b>Havlikova y cols., 2008a</b>	150 pacientes	Multidimensional Fatigue Inventory	Transversal	No descrita	Depresión, UPDRS
<b>Schifitto y cols., 2008</b>	349 pacientes	Fatigue Severity Scale	Ensayo clínico	37%	HY, UPDRS I, II, III, IV
<b>Goulart y cols., 2009</b>	50 pacientes 50 controles	Fatigue Severity Scale Modified Fatigue Impact Scale	Transversal	70%	Depresión
<b>Hagell y Brundin, 2009</b>	118 pacientes	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue	Transversal	48%	Ansiedad, depresión, dolor, falta de motivación, peor puntuación en UPDRS motora.
<b>Okuma y cols., 2009</b>	361 pacientes	Parkinson Fatigue Scale	Transversal	42%	Insomnio Calidad de vida
<b>Valko y cols., 2010</b>	88 pacientes	Fatigue Severity Scale	Transversal	59%	UPDRS III HY Depresión
<b>Metta y cols., 2011</b>	135 pacientes	Escala analógica visual Escala de síntomas no motores	Transversal	No descrita	HY Síntomas ansiedad y depresión Trastornos del sueño
<b>Miwa y Miwa, 2011</b>	46 pacientes	Parkinson Fatigue Scale	Transversal	48%	Apatía Calidad de vida
<b>Morita y cols., 2011</b>	350 pacientes	Parkinson Fatigue Scale	Transversal	91%	Menor uso de pramipexol
<b>Herlofson y cols., 2012</b>	199 pacientes 172 controles	Fatigue Severity Scale	Transversal	55%	Depresión

La presencia de fatiga central en la EP se ha relacionado con otros síntomas no motores, con los que suele aparecer frecuentemente asociada, aunque no se considera que derive directamente de ellos (Alves et al., 2004). Así, se ha señalado su frecuente asociación con la sintomatología ansiosa y depresiva, con el insomnio y con la somnolencia diurna. También se ha destacado la conveniencia de diferenciar este síntoma de la sensación de debilidad que pueden presentar los pacientes con hipotensión ortostática, síntoma también frecuente en la EP.

Desde un punto de vista conceptual podemos considerar a la fatiga central como una manifestación de fracaso de la acción humana, tanto física como cognitiva. Dado que ésta aparece como consecuencia de la integración de emociones, volición, cognición y motilidad, la disfunción en uno de estos niveles puede resultar en la aparición del síntoma. En la EP pueden aparecer disfunciones en cada uno de estos niveles, por este motivo no es de extrañar que la fatiga se asocie frecuentemente con los trastornos que cursan con alguna de estas alteraciones (ej. trastornos depresivos, insomnio, etc.). Sin embargo, la comprensión y medida de la fatiga central debería estar basada en la cartografía de sus límites semánticos y conceptuales con el fin de discernir aquellos aspectos que le son nucleares de los que aparecen frecuentemente asociados fruto de un origen neurobiológico similar o de la confluencia sintomática en un mismo trastorno (figura 10).



**FIGURA 10:** Síntomas con similitudes clínicas con la fatiga central con los que se debe realizar el diagnóstico diferencial.

La etiología de la percepción de fatiga central en la EP es poco conocida. Se ha señalado que la denervación simpática cardíaca y el sedentarismo podrían ser causas de percepción de fatiga (Garber y Friedman, 2003; Nakamura et al., 2011). Sin embargo, aunque nos inclinamos a considerar que estos estudios abordan la percepción de fatiga periférica, con los datos actuales no se puede establecer con precisión si estos factores se correlacionan con la percepción de fatiga central o con la periférica, puesto que este dato no figura en los resultados de estos estudios y se ha demostrado que ambas percepciones no tienen porque presentar un curso clínico paralelo en un mismo paciente (Lou et al., 2001). Fruto de esta observación, se ha sugerido que las causas de fatiga central y de la de origen periférico podrían no ser las mismas. Así, en el origen de la percepción de fatiga central se han implicado diferentes estructuras cerebrales y neurotransmisores. De las estructuras cerebrales destacan los ganglios de la base y diferentes estructuras límbicas. Tanto la interrupción del circuito de asociación estriato-

cortical, como la alteración de la actividad talámica, traducida en una inhibición de la actividad cortical a través de la acción del circuito estriato-tálamo-cortical, podrían favorecer la percepción de fatiga. Se ha sugerido que una disminución del impulso dopaminérgico en el circuito pálido-tálamo-cortical disminuiría la actividad frontal tanto en las regiones orbitofrontales como dorsolaterales del córtex prefrontal, favoreciendo la percepción de fatiga (Chaudhuri y Behan, 2000). Contamos también con evidencias indirectas de la implicación del globo pálido derivadas de los resultados de la cirugía aplicando una palidotomía bilateral. Los pacientes sometidos a esta intervención quirúrgica suelen presentar fatiga tras la cirugía (Ghika et al., 1999).

La implicación de los diferentes neurotransmisores en la percepción de la fatiga en la EP es poco conocida. Se ha señalado que podría relacionarse con una disfunción dopaminérgica, puesto que estudios con agonistas dopaminérgicos han mostrado eficacia en este síntoma (Pavese et al., 2010). También se ha sugerido que una disfunción en la neurotransmisión serotoninérgica podría relacionarse con la percepción de fatiga. En un estudio reciente, utilizando la técnica PET con F-DOPA y C-DASB se observó que los pacientes con EP y fatiga tenían una disminución en la unión del radioligando en el putamen (-76%), caudado (-83%), estriado ventral (-74%), Rafe (-40%) y tálamo (-66%). Los autores indican que los resultados sugieren la existencia de una alteración en el receptor de serotonina y que ésta podría generar un desbalance en la neurotransmisión en los ganglios de la base y en las regiones conectadas funcionalmente con éstos (Pavese et al., 2010).

En la génesis de la percepción de fatiga central en otras enfermedades se han implicado tanto las alteraciones hormonales, principalmente del cortisol, así como



procesos de neuroinflamación. En la EP también se han descrito procesos neuroinflamatorios que incluyen la activación de la microglía, astrogliosis e infiltración linfocitaria. Sin embargo, el significado específico de los mismos y su impacto en la degeneración de las neuronas dopaminérgicas no se conoce con exactitud, puesto que estos hallazgos no son específicos de la EP, habiéndose también observado en otras enfermedades neurodegenerativas como la Enfermedad de Alzheimer, la corea de Huntington, la Parálisis Supranuclear Progresiva y la Esclerosis Lateral Amiotrófica. Actualmente, se considera que este proceso neuroinflamatorio tiene un impacto negativo en la degeneración neuronal, a través de la producción de moléculas proinflamatorias citotóxicas, las cuales activarían procesos de estrés oxidativo y apoptosis mediada por receptores de citoquinas (Hirsch y Hunot, 2009). También se ha descrito que la presencia de procesos neuroinflamatorios podría ser un factor de riesgo para desarrollar EP (Kruger et al., 2000). A pesar de la posible influencia de estos procesos neuroinflamatorios en la aparición de fatiga, hasta la fecha no se han publicado estudios que analicen la relación entre diferentes disfunciones inmunológicas y/o hormonales y la presencia de fatiga en la EP.

#### **2.3.5.6.- Trastornos del control de los impulsos**

La prevalencia real de estos trastornos en la EP no se conoce con precisión ya que la mayoría de los estudios se han centrado en el juego patológico, siendo reciente el interés por el resto de los trastornos. La mayoría de trabajos concluyen que la prevalencia de los trastorno del control de los impulsos (TCI) es mayor en pacientes con EP que en la población general (Koran et al., 2006; Shaffer et al., 1999; Weintraub, 2008) . El estudio DOMINION es uno de los que han analizado de forma más extensa la

prevalencia de estos trastornos. Con una muestra de 3090 pacientes y con un diseño transversal, se concluyó que el 13.6% de los pacientes presentaba un TCI y 3.9% presentaban dos o más trastornos. Considerando los diferentes subtipos de TCI, el 5% de los pacientes presentaba juego patológico, 5.7% compra impulsiva, 4.3% ingesta compulsiva y 3.5% una conducta sexual impulsiva (Weintraub et al., 2010).

Dentro de los pacientes con EP, el desarrollo de algún TCI es más frecuente en los varones (Dodd et al., 2005; Gallagher et al., 2007; Klos et al., 2005; Lawrence et al., 2007a; Singh et al., 2007), en los pacientes con un inicio más precoz de la enfermedad (Evans et al., 2004; Giladi et al., 2007; Voon et al., 2006b), en los que tienen el antecedente de trastornos por uso de sustancias, especialmente trastornos relacionados con el alcohol y dependencia de nicotina (Weintraub et al., 2006), en los pacientes en tratamiento con fármacos dopaminérgicos (Weintraub et al., 2010) y en los que describen antecedentes familiares de trastorno bipolar o de otros trastorno del control de los impulsos (Voon et al., 2006a). Se han publicado pocos estudios que analicen la relación entre el desarrollo de algún trastorno del control de los impulsos y la personalidad previa. Aunque la EP se ha asociado con una predominancia de la autoexigencia, la rigidez, la introversión y la obsesividad (Menza, 2000), parece que los pacientes que desarrollan un trastorno del control de los impulsos puntúan más alto en las escalas de búsqueda de sensaciones e impulsividad (Isaias et al., 2008). Sin embargo, sólo hay un estudio que analice el efecto de la medicación sobre estas características de personalidad y se realiza con una muestra de pacientes jóvenes sin trastorno del control de los impulsos. Sus resultados sugieren que con los agonistas dopaminérgicos (pramipexol y ropinirol) los pacientes incrementan el rasgo "búsqueda de sensaciones" y se hacen más sensibles al refuerzo positivo (Bodi et al., 2009). Los

pacientes con TCI puntúan más alto en las escalas de depresión y de ansiedad, sin embargo, se han publicado poco estudios que evalúen si esta sintomatología precede al desarrollo del trastorno impulsivo o si aparece como consecuencia de él (Voon et al., 2011). Se ha descrito un perfil clínico diferencial en función del género. Así, en los varones sería más frecuente la hipersexualidad mientras que las mujeres presentarían más frecuentemente ingesta compulsiva y compra impulsiva. El juego patológico se presentaría con la misma frecuencia en los dos sexos (Weintraub et al., 2010).

El **Juego Patológico** se ha descrito en los pacientes con EP que reciben tratamiento farmacológico, especialmente con agonistas dopaminérgicos. Es más frecuente en varones jóvenes y, en un elevado porcentaje de casos, no se documenta el antecedente previo de este trastorno o de otro trastorno del control de los impulsos (Gallagher et al., 2007). En comparación con otros trastorno del control de los impulsos que aparecen en estos pacientes, se ha descrito el desarrollo más precoz del juego patológico que del Síndrome de Disregulación Dopaminérgica y con dosis menores de medicación (Gallagher et al., 2007). Aunque puede aparecer con cualquier tipo de juego, en España es más frecuente la adicción a máquinas tragaperras.

La **Hipersexualidad** es otro síntoma que se observa frecuentemente en estos pacientes. La primera descripción clínica se realizó en 1969 cuando Barbeau presentó cuatro pacientes con EP de una serie de 62, que presentaban incremento de la libido (Barbeau, 1969). Posteriormente, Quinn y colaboradores describieron, en dos pacientes tratados con L-Dopa, una relación temporal entre el inicio del tratamiento con agonistas dopaminérgicos, bromocriptina y pergolida respectivamente, y la aparición de hipersexualidad (Quinn et al., 1983). Uitti y colaboradores, en 1989, insistieron en que

este síntoma aparecía de manera independiente de otras alteraciones del estado de ánimo (Uitti et al., 1989). Actualmente, no existen criterios clínicos bien establecidos para el diagnóstico de hipersexualidad, así como tampoco hay ninguna escala clínica validada en castellano para la EP. En algunos casos, la fenomenología clínica de este síntoma puede plantear la duda de si la conducta hipersexual aparece como un verdadero trastorno de la impulsividad o presenta una semiología más propia de una compulsión. Sin embargo, existen pocos estudios que relacionen los aspectos de impulsividad y compulsividad en la EP y los que se han publicado no abordan específicamente el tema de la sexualidad (Antonini et al., 2011). En estos pacientes, la hipersexualidad se caracteriza por un incremento de la preocupación por la actividad sexual, uso excesivo de pornografía y prostitución, exhibicionismo y parafilias.

Existen pocos estudios que analicen de manera sistematizada la **Ingesta Compulsiva** en pacientes con EP. Se han reportado casos en los que los pacientes presentan atracones (Giladi et al., 2007; Nirenberg y Waters, 2006). Este trastorno se caracteriza por la ingesta de una cantidad de alimento muy superior a la que un individuo, en condiciones normales, ingeriría en el mismo contexto. En la denominación del trastorno encontramos de nuevo una aparente confusión entre impulsividad y compulsividad. La mayoría de estudios publicados utilizan el término “compulsiva” para denominar a este trastorno, el cual, a diferencia de la hipersexualidad, suele presentar la fenomenología clínica típica de un impulso. Frecuentemente se asocia con incremento ponderal (Giladi et al., 2007).

La **Compra Impulsiva**, frecuentemente denominada compra compulsiva en los artículos de trastornos del movimiento, se define por un patrón de compra mal

adaptativo que conduce a la pérdida de importantes sumas de dinero de manera innecesaria y no planificada (Hollander y Wong, 1995). La **Cleptomanía** se relaciona con este trastorno. En este caso, el paciente en vez de comprar el objeto, lo coge sin pagarlo. A menudo se trata de objetos de bajo importe económico y que no ofrecen ninguna utilidad al individuo. Al igual que con la ingesta compulsiva, los datos que tenemos en pacientes con EP son escasos y la mayoría provienen de series de casos clínicos, habiéndose descrito una prevalencia de compra impulsiva entre 0.4% y 3% de los pacientes.

La **Tricotilomanía** se caracteriza por el arrancamiento del folículo piloso, más frecuentemente de la calota craneal aunque se ha descrito en cualquier zona pilosa de la superficie corporal. Se caracteriza por la aparición de una tensión creciente antes del arrancamiento, que se resuelve justo después del arrancado. Los pacientes pueden presentar zonas de alopecia y en algunas ocasiones ingieren el cabello formándose tricobezoares. No existen estudios que analicen específicamente su prevalencia en la EP.

Actualmente también se puede observar una **adicción a internet**. Aunque no existen criterios sistematizados para el diagnóstico de este trastorno en la EP, se ha descrito que este trastorno se caracteriza porque el individuo pasa excesivas horas conectado, descuidando otras actividades básicas como comer o dormir. Si se le impide realizar esta actividad, desarrolla todos los síntomas propios de un síndrome de abstinencia (Merims y Giladi, 2008).

La etiopatogenia de los trastornos del control de los impulsos en los pacientes con EP es poco conocida. En algunos estudios se sugiere que podrían ser secundarios a

la concurrencia de una alteración intrínseca y primaria de las estructuras límbicas y la aparición de cambios postsinápticos de los receptores dopaminérgicos secundarios a la estimulación intermitente con dopamina, asimilando el modelo al observado en los trastornos por uso de sustancias (Beiske et al., 2010; Harding et al., 2002b). Apoyando esta hipótesis, se ha observado que el Síndrome de Disregulación Dopaminérgica es más frecuente en pacientes con EP fluctuante y se ha asociado la fluctuación con cambios postsinápticos que incrementan la eficacia de la neurotransmisión. Sin embargo, como se ha dicho, la epidemiología del resto de los trastorno del control de los impulsos no tiene las mismas características que la del Síndrome de Disregulación Dopaminérgica por lo que tampoco se puede inferir un mecanismo causal superponible (Evans et al., 2005; Hyman et al., 2006).

Otros autores, apoyándose en los estudios que analizan la progresión neuroanatómica de la enfermedad, han desarrollado la hipótesis de la hiperestimulación selectiva (Rowe et al., 2008; Swainson et al., 2000). Se cree que la principal estructura implicada en la aparición de síntomas motores es el estriado dorsal (Cools et al., 2006). Como se ha comentado, la neurodegeneración tiende a seguir un patrón estereotipado y progresivo, hecho que condiciona que cuando aparecen los primeros síntomas motores algunas regiones cerebrales todavía no se han visto afectadas por la enfermedad. Por este motivo, la dosis de agonista dopaminérgico necesaria para compensar los síntomas motores, provocaría una hiperestimulación de las estructuras ventrales preservadas todavía en ese momento, favoreciendo la aparición de unos síntomas clínicos relacionados con la hiperestimulación de estas regiones. Al tratarse de un circuito interrelacionado, la hiperestimulación del estriado ventral se relacionaría con una disfunción secundaria del córtex prefrontal, lo cual se traduciría clínicamente en una

mayor pulsión hacia determinadas conductas y con la incapacidad para aprender de las consecuencias negativas de las mismas, hecho que a nivel clínico se traduciría en la aparición de los trastornos del control de los impulsos (Torta et al., 2009; Weintraub, 2008). Esta hipótesis justificaría el por qué estos trastornos son más frecuentes con fármacos agonistas dopaminérgicos (pramipexol, pergolida, cabergolina, ropinirol y rotigotina) que con la L-Dopa (Voon et al., 2006a). Se cree que el mecanismo subyacente sería la mayor afinidad de los primeros por los receptores dopaminérgicos D3, los cuales están más representados en las estructuras mesolímbicas, incluyendo el estriado ventral. Los receptores D1 y D2, sobre los que tiene mayor afinidad la L-Dopa, están localizados mayoritariamente en el estriado dorsal y su estimulación se correlaciona con los efectos motores del tratamiento (Sokoloff et al., 1990).

#### **2.3.5.7.- Punding**

El punding, palabra procedente del argot sueco y que literalmente significa cabeza bloqueada, es un síntoma cuya clasificación nosológica es difícil de determinar con los conocimientos actuales. Las primeras definiciones del síntoma fueron realizadas por Rylander y proceden de la observación de la aparición de conductas estereotipadas en los dependientes de anfetaminas y cocaína (Rylander, 1972; Schiorring, 1981). Posteriormente, en el año 1994, se describieron los primeros casos de pacientes con EP que desarrollaban este síntoma, siendo actualmente la EP la causa más frecuente del mismo (Friedman, 1994). A pesar de ello, el punding sigue siendo infradiagnosticado en los pacientes con esta enfermedad y los estudios que lo abordan, aunque cada vez más frecuentes, son escasos. Por ello, los datos de prevalencia son discrepantes. Por un lado, Miyasaki y colaboradores, describieron una prevalencia del 1.4% en una serie de

pacientes con EP en los que utilizaron un instrumento diagnóstico autoaplicado (Miyasaki et al., 2007). Por otro lado, Evans y colaboradores, documentaron una prevalencia del 14%, utilizando una entrevista clínica (Evans et al., 2004). Existe otra publicación en la que se describe una prevalencia del 3%, aunque se trata de un estudio no diseñado específicamente para el diagnóstico del *punding* (Pontone et al., 2006). Se consideran factores de riesgo para la aparición del mismo el género masculino y el debut en precoz de los síntomas motores (Lawrence et al., 2007b).

Las características semiológicas del *punding*, también han sido poco estudiadas. En el DSM-IV-TR sólo se hace una mención del mismo al describir la presencia de conductas estereotipadas y repetitivas en las intoxicaciones por anfetaminas (American Psychiatric Association, 2000). Evans y colaboradores presentaron una primera definición fenomenológica del mismo en un estudio realizado con una muestra no seleccionada de pacientes ambulatorios con EP (Evans et al., 2004). Actualmente el *punding* se describe como la aparición de una intensa fascinación por la realización de conductas repetitivas, inmotivadas, realizadas durante largos periodos de tiempo a expensas de otras actividades y de la disminución de las horas de sueño. Ejemplos de estas conductas pueden ser ordenar armarios, reparar objetos, repetir extensos monólogos independientemente de su contenido, reiterar las mismas notas en un instrumento, etc. Estas conductas generalmente emergen de actividades idiosincráticas realizadas previamente por el sujeto, pero que al aparecer el síntoma pasan a adquirir un interés prioritario y embargador. Así, mientras el sujeto realiza la actividad, se muestra calmado y absorto en ella y suele tornarse irritable cuando se le distrae o molesta. Sin embargo, a pesar del carácter irresistible de esta conducta, raramente es descrita como placentera por el sujeto (O'Sullivan et al., 2007).



Por sus características clínicas, el Punding comparte aspectos semiológicos con diferentes trastornos. Por ejemplo, se ha descrito su similitud con las conductas compulsivas propias del trastorno obsesivo-compulsivo. Sin embargo, el punding no emerge de un aumento de la ansiedad o de la aparición de obsesiones y no tiene un carácter egodistónico. Además, no se ha descrito una asociación entre el trastorno obsesivo-compulsivo y el punding (Lawrence et al., 2007b). Los trastornos depresivos y la ansiedad tampoco son frecuentes en los pacientes con punding, puesto que estos pacientes sólo presentan ansiedad cuando se les impide llevar a cabo la actividad (Fasano y Petrovic, 2010). También existen similitudes entre este síntoma y la manía. Los pacientes suelen presentar inquietud, desinhibición, irritabilidad e insomnio. Sin embargo, la desinhibición no es estereotipada ni universal y los pacientes con punding no presentan taquipsiquia, ni ideación megalomaniaca y su objeto de interés es discreto y repetitivo (Fasano y Petrovic, 2010). La relación entre el punding y los TCI es compleja. Algunos autores sugieren que ambos trastornos presentan importantes similitudes clínicas y etiológicas y por ello actualmente tiende a clasificarse este síntoma dentro de los TCI. De forma similar a los TCI, el punding se caracteriza por la aparición de una tensión creciente inmediatamente antes de iniciar la actividad, la necesidad de repetir la conducta a pesar de conocer su carácter nocivo, la aparición de irritabilidad si el sujeto no puede completar la acción y las cogniciones de culpa una vez completada la misma. Sin embargo, y a diferencia de un acto impulsivo, las conductas del punding no están encaminadas a la consecución de placer o gratificación y tienen un carácter totalmente absurdo e inútil. En cuanto a la asociación entre el punding y los TCI, existen datos discrepantes. Así, tanto se ha descrito una asociación significativa entre estos dos trastornos en pacientes con EP (Pontone et al., 2006), oscilando la

asociación entre el 59.1% y el 8% de los pacientes, como se ha reportado la inexistencia de diferencias estadísticamente significativas entre pacientes con y sin punding en las valoraciones de impulsividad (Lawrence et al., 2007b; Voon et al., 2007). Otra comorbilidad psiquiátrica descrita en estos pacientes son los síntomas psicóticos, especialmente las alucinaciones. Se ha descrito la presencia de los mismos en el 44% de los pacientes con punding (Fasano y Petrovic, 2010). Esta inesperada asociación sugiere la existencia de mecanismos etiológicos comunes entre estos dos síntomas. Por otro lado, la asociación entre el punding y el Síndrome de Disregulación Dopaminérgica se ha descrito hasta en el 56% de los pacientes afectados de punding (Evans et al., 2004).

Dentro de las causas más conocidas del punding destacan el tratamiento sustitutivo con dopamina. Algunos estudios han sugerido una asociación específica con el uso de agonistas dopaminérgicos con un perfil receptorial D3. Por ejemplo, en el estudio de Pontone y colaboradores, en el que se incluía el punding como un TCI, se concluyó que el uso de agonistas D3 se asociaba de forma significativa con el desarrollo de punding (Pontone et al., 2006). Sin embargo, otros autores consideran que el punding, a diferencia de los TCI, se relacionaría más con el uso de fármacos con un perfil agonista D1 y D2. En estos estudios se destaca la asociación predominante del punding con el uso de levodopa o de apomorfina, cabergolina y pergolida (Evans et al., 2004; Fernandez y Friedman, 1999). Además, tanto la cocaína como las anfetaminas también tienen un perfil receptorial predominante D1 y D2, actuando sobre los circuitos mesocortical y mesolímbico. Por otro lado, el hecho de que el punding también se haya descrito en dependientes de cocaína y anfetaminas, lleva a considerar que la degeneración nigroestriatal no es imprescindible para la aparición del síntoma. Algunos autores, sugieren que su patofisiología sería similar a la de las estereotipias motoras,

hecho que también justificaría su frecuente asociación clínica con las discinesias (Silveira-Moriyama et al., 2006). Así, se considera que en su origen estarían implicados cambios plásticos y de sensibilización en el estriado dorsal y ventral, incluyendo el núcleo accumbens, relacionadas con la estimulación psicomotora y los mecanismos del refuerzo. Mecanismos de vulnerabilidad genética, están también probablemente implicados en su aparición. Sin embargo, actualmente no disponemos de estudios que analicen específicamente este aspecto.

#### **2.3.5.8.- Síndrome de Disregulación Dopaminérgica**

El Síndrome de Disregulación Dopaminérgica fue descrito por primera vez en una serie de 15 casos recogidos por Giovannoni y colaboradores en el año 2000. Se caracteriza por el uso excesivo de los fármacos agonistas dopaminérgicos más allá de lo que se requiere para aliviar la discapacidad motora. La necesidad de nuevas dosis va aumentando a medida que se desarrolla una tolerancia cada vez mayor a la sustancia. Así pues, cuando la terapia de sustitución con L-Dopa deja de ser una opción viable para el paciente, aparecen frecuentemente reacciones de disforia, irritabilidad y ansiedad. En este contexto, algunos pacientes se enzarzan en una espiral con frecuentes demandas de medicación, acumulación de la sustancia y negación de la adicción. Como resultado del mal uso de la L-Dopa, puede producirse una discapacidad social y ocupacional. Si se examinan los criterios del DSM IV para el diagnóstico de un trastorno de dependencia de sustancias, esta entidad cumpliría todos los criterios (consumo excesivo de una sustancia a pesar de la aparición de consecuencias negativas asociadas al mismo). Sin embargo, dado el contexto en el que aparecen estos síntomas,

se intentó minimizar el potencial estigmatizante del término, utilizando el nombre de Síndrome de Disregulación Dopaminérgica (Giovannoni et al., 2000).

La prevalencia del Síndrome de Disregulación Dopaminérgica es poco conocida. Se sabe que su aparición suele demorarse probablemente a fases más tardías de la enfermedad y que frecuentemente aparece asociado a fluctuaciones motoras, al punding, así como a síntomas depresivos (Evans et al., 2005).

La etiopatogenia del Síndrome de Disregulación Dopaminérgica probablemente tiene algunas diferencias de la descrita para el resto de los Trastornos del Control de los Impulsos, estando más relacionada con las vía neuronales de la adicción a sustancias. Por este motivo, la aparición de este trastorno es más frecuente con la L-Dopa, cuyo mecanismo de acción es similar al de la cocaína y las anfetaminas. De hecho, en algún estudio se ha descrito una mejoría leve de los síntomas parkinsonianos con estas moléculas (Elsworth et al., 1982; Wise et al., 1990). Siguiendo la hipótesis de la dependencia, con el tratamiento con L-Dopa habría una potenciación inicial de la neurotransmisión dopaminérgica en el núcleo accumbens y en los circuitos de la recompensa, pero posteriormente aparecería una progresiva disminución de los efectos reforzadores de la sustancia, paralelamente a la sensibilización de los circuitos neuronales de la recompensa. Es plausible que algún polimorfismo de los genes que codifican diferentes moléculas implicadas en la vía dopaminérgica sea más frecuente en los pacientes que desarrollan estos trastornos (Noble, 2000).

Merims y Giladi han sugerido que, sin llegar a presentar un síndrome completo, los pacientes con EP en tratamiento con L-Dopa presentan síntomas de dependencia de esta sustancia. En este sentido, señalan que tras una fase inicial de estabilización

sintomática, aparece una alternancia intradía de momentos de estabilidad (periodos *on*) con otros en los que reaparecen los síntomas motores (periodos *off*). Estas fluctuaciones se acompañan frecuentemente de diferentes síntomas psicopatológicos, entre los que destacan la presencia de ansiedad, hipotimia e irritabilidad durante los periodos *off* (Merims y Giladi, 2008) Algunos autores han remarcado que estos síntomas son similares a los de un episodio de abstinencia, sugiriendo que podrían ser secundarios a la depleción recurrente de dopamina en las regiones mesolímbicas (Maricle et al., 1995).

#### **2.3.5.9.- Síntomas psicóticos**

Los síntomas psicóticos son unos de los que más atención ha recibido en la literatura especializada. Ya cuando se introdujo el tratamiento con levodopa se observó que algunos pacientes desarrollaban alucinaciones visuales o incluso delirios. Se cree que la prevalencia de estos síntomas oscila entorno el 15-30% de los pacientes (Goetz, 1999). Son más frecuentes en estadios evolucionados de la enfermedad y se han considerado como frecuentes precursores del desarrollo de demencia (Fenelon et al., 2000; Sanchez-Ramos et al., 1996). También son frecuentes en los pacientes que asocian comorbilidad médica descompensada, o realizan tratamiento con fármacos con perfil anticolinérgico o anti-glutamatergico (Biglan et al., 2007; Forsaa et al., 2010; Goetz et al., 2010). Sin embargo, se ha descrito que incluso los pacientes en estadios iniciales pueden presentar ilusiones visuales u observar una sombra pasajera en el campo visual periférico. Algunos pacientes también pueden describir alucinaciones complejas en estadios iniciales. Por otro lado, un estudio reciente, enfatiza que la presencia de síntomas psicóticos, no sólo menores, también puede observarse en

pacientes sin deterioro cognitivo. En este estudio se señala que el 21.5% de los pacientes de una muestra de 191 enfermos sin demencia presentaban algún síntoma psicótico, siendo los más frecuentes las alucinaciones visuales (13.6%), seguidos de las alucinaciones auditivas (6.8%) y las ilusiones (7.3%). La ideación delirante era el síntoma psicótico menos frecuente (4.7%) (Lee y Weintraub, 2012). Se ha señalado que los pacientes con síntomas psicóticos asocian más frecuentemente síntomas depresivos, ansiedad, apatía y trastornos del sueño, especialmente TCSR y somnolencia diurna (Forsaa et al., 2010). Se consideran factores independientes de riesgo para el desarrollo de síntomas psicóticos la edad avanzada en el debut de la enfermedad, la necesidad de dosis elevadas de medicación dopaminérgica y la presencia de TCSR (Forsaa et al., 2010).

La fenomenología de estos síntomas puede tener diferencias semiológicas respecto a los síntomas presentes en otros trastornos psicóticos. Así, los pacientes con EP presentan más frecuentemente alucinaciones que delirios y éstas son típicamente de tipo visual. Asociados a las alucinaciones, y frecuentemente antes de su instauración, los pacientes también describen otros síntomas psicóticos menores que incluyen las ilusiones visuales, la sensación de una presencia detrás de ellos y la visualización de una sombra en el campo visual externo (alucinaciones de pasaje). Estos síntomas, característicamente, suelen tener una baja repercusión emocional y conductual. También pueden presentar pareidolias, aunque éstas son más propias de la demencia de Cuerpos de Lewy (Uchiyama et al., 2012). Las alucinaciones visuales presentes en la EP pueden ser complejas y persistentes pero también pueden presentarse de forma pasajera en forma de personas o animales que pasan al lado del paciente (Fenelon, 2008). Aunque las alucinaciones visuales suelen ser las más frecuentes, también pueden presentarse

alucinaciones auditivas que suelen cursar en forma de sonidos simples, aunque a veces pueden ser complejas. A diferencia de los que suele ocurrir en la esquizofrenia u otros trastornos psicóticos, en la EP las alucinaciones suelen ser de contenido neutro o incomprensibles (Fenelon et al., 2000). Las alucinaciones táctiles, olfativas y gustativas también pueden presentarse, asociadas frecuentemente a las anteriores.

La ideación delirante suele ser menos frecuente. Se ha descrito que hasta el 8% de los pacientes pueden presentar estos síntomas, siendo más frecuentes en los pacientes con un debut precoz de la enfermedad (Kiziltan et al., 2007). El contenido es variable, aunque suelen ser delirios de tipo paranoide, de abandono y celotípico (Rabey, 2009). En los pacientes con deterioro cognitivo también pueden presentarse el síndrome de Capgras (Pagonabarraga et al., 2008).

El origen de los síntomas psicóticos en la EP es complejo y probablemente multifactorial. Se han implicado tanto las alteraciones corticales como subcorticales, diferentes neurotransmisores (acetilcolina, dopamina, serotonina), aspectos genéticos, anomalías del procesamiento visual, el efecto de la medicación dopaminérgica, la alteración del ciclo sueño-vigilia y las alteraciones cognitivas. La asociación entre la presencia de síntomas psicóticos y la medicación dopaminérgica es controvertida. Tradicionalmente se ha considerado que estos síntomas serían más frecuentes en aquellos pacientes con mayores dosis de agonistas dopaminérgicos o levodopa, sin embargo, se han publicado algunos estudios que no describen esta asociación (Aarsland et al., 1999; Holroyd et al., 2001). Actualmente tiende a considerarse que el tratamiento farmacológico no puede considerarse el único factor etiopatogénico de estos síntomas.

La progresión de los síntomas psicóticos parece relacionarse con el tipo de disfunción cognitiva subyacente. Así, la transición desde la presencia de fenómenos alucinatorios simples a alucinaciones visuales complejas preservando cierta consciencia de enfermedad, se ha relacionado con la alteración de los circuitos fronto-estriatales. En la pérdida de consciencia de enfermedad estarían implicadas áreas corticales posteriores (Llebaria et al., 2010).

#### **2.3.5.10.- Parkinson y personalidad**

En las primeras descripciones clínicas de los pacientes con EP se sugería un perfil de personalidad muy constante entre los diferentes pacientes, creyéndose que constituía un reflejo de los primeros cambios neurodegenerativos de la enfermedad (Poewe et al., 1983; Todes y Lees, 1985). Posteriormente se realizaron estudios de tipo caso-control en los que se objetivó la presencia frecuente de una personalidad caracterizada por la rigidez, la introversión, la cautela y el pesimismo previa al debut de los síntomas motores y que persistía tras el inicio de los mismos (Menza et al., 1993a). Dada la elevada frecuencia de estos rasgos, se postuló la existencia de una “personalidad parkinsoniana” que se creía secundaria a la disfunción dopaminérgica, gabaérgica y opiácea asociada a la enfermedad (Bardo et al., 1996; Kaasinen et al., 2001). Evidencias indirectas apuntando en este mismo sentido provenían de los estudios que abordaban los trastornos por uso de sustancias en estos pacientes. En general, se ha descrito que los pacientes con EP presentan un menor consumo de nicotina, cafeína y alcohol en la fase premórbida (Benedetti et al., 2000). Inicialmente, a parte de las hipótesis etiológicas que sugerían que estas sustancias serían protectoras para esta enfermedad, también se apuntó que el bajo consumo podría ser una consecuencia de la



elevada frecuencia de rasgos de personalidad relacionados con una baja impulsividad y búsqueda de novedad (Tomer y Aharon-Peretz, 2004; Weisskopf et al., 2003). Sin embargo, la mayoría de estudios de personalidad en los que se han apoyado estas hipótesis adolecen de capacidad para determinar la existencia de un mecanismo relacional de tipo causa-efecto entre personalidad y EP, puesto que tienen un diseño transversal (Jacobs et al., 2001; Menza et al., 1993a). En el año 2003 Weisskopf y colaboradores publicaron un estudio de seguimiento de una muestra de 35.815 varones a los que siguieron durante 12 años. Se observó que los que desarrollaban EP tenían más frecuentemente el antecedente de ansiedad fóbica. A la luz de estos resultados los autores sugirieron que los rasgos de personalidad asociados con ansiedad podían ser un factor de riesgo para la aparición de EP. Sin embargo, en este estudio evaluó la ansiedad fóbica con la escala de Crown-Crisp, la cual no permite una valoración holística de otros aspectos de personalidad (Weisskopf et al., 2003).

El único estudio publicado hasta la fecha que aborda de forma amplia y con un diseño adecuado la relación entre la personalidad previa y el desarrollo de EP es el realizado con una cohorte de pacientes de la Clínica Mayo publicado en dos artículos en el año 2010 (Rocca et al., 2006). En este estudio se siguió durante cuarenta años a una cohorte de 4415 individuos a los que se les administró el Inventario Multifásico de Personalidad de Minnesota. De toda la cohorte, 227 pacientes desarrollaron un parkinsonismo a lo largo de la evolución y 156 fueron diagnosticados de EP. En este estudio se concluyó por un lado, que los rasgos de introversión-extroversión (introversión social respecto de búsqueda de novedad, hipomanía y emocionalidad positiva), siguiendo el modelo del Inventario Multifásico de Personalidad de Minnesota,

no predicen el desarrollo de EP (Arabia et al.) y por el otro que los rasgos ansiosos de personalidad predicen el ulterior desarrollo de la enfermedad (Bower et al.).

## 3. Objetivos e Hipótesis

### **3.- OBJETIVOS e HIPÓTESIS**

#### **3.1.- OBJETIVOS:**

##### Principales:

- Evaluar la frecuencia de fatiga central en una muestra de pacientes con EP.
- Evaluar la influencia de diferentes síntomas psicopatológicos en la percepción de fatiga central en la EP.
- Valorar la relación entre la percepción de marcadores somáticos y la presencia de fatiga central en pacientes con EP.

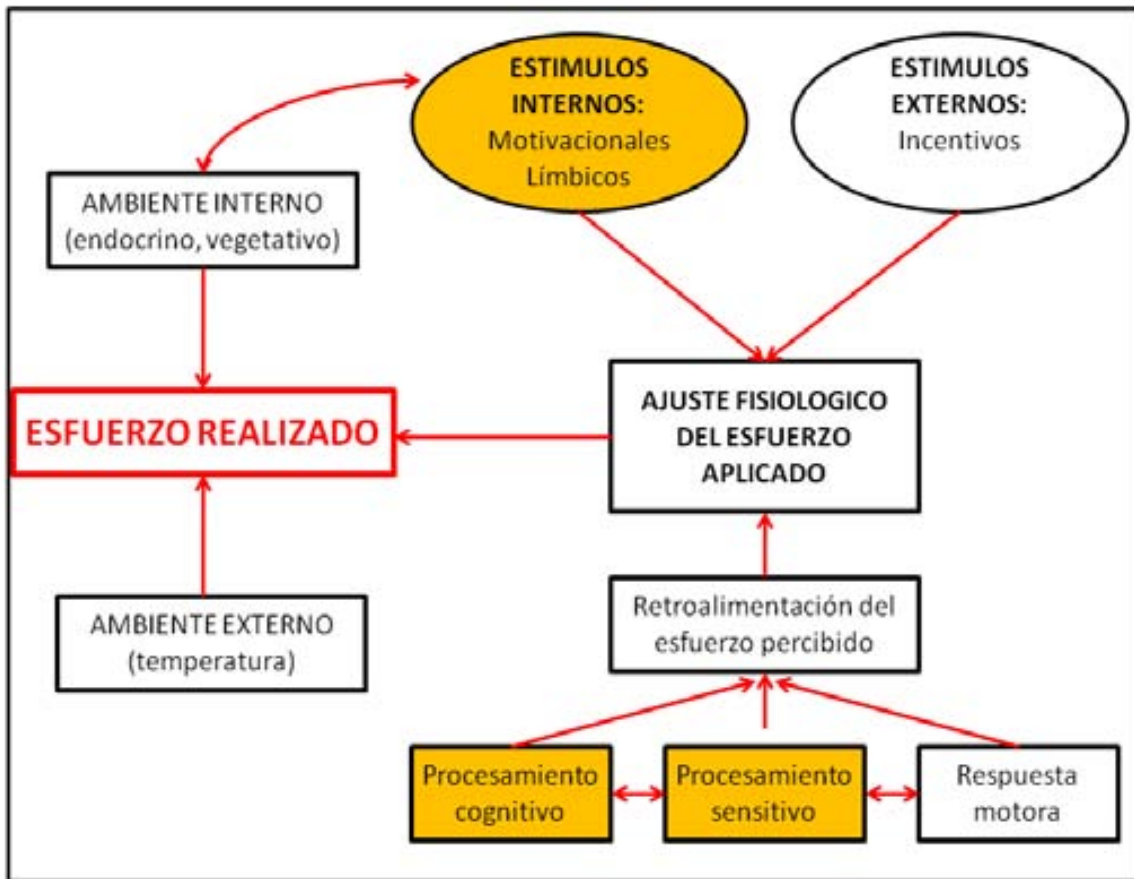
##### Secundarios:

- Valorar la asociación entre la presencia y gravedad de fatiga central y diferentes características clínicas.
- Valorar la relación entre la presencia y gravedad de fatiga central y el rendimiento cognitivo en tareas neuropsicológicas que valoran la capacidad atencional y funciones ejecutivas en pacientes con EP.
- Valorar la relación entre diferentes variables clínicas, neuropsicológicas y psicopatológicas y el rendimiento en el IGT en pacientes con EP.

### **3.2.- HIPÓTESIS**

La EP cursa con múltiples síntomas no-motores, siendo probablemente la fatiga central uno de los más frecuentes y con más impacto en la calidad de vida del paciente. La presencia de fatiga central se asocia con diferentes síntomas no-motores habiéndose descrito principalmente la depresión, la ansiedad y el insomnio. Sin embargo, se cree que ninguno de ellos explica totalmente la presencia de fatiga central.

Según el modelo explicativo de Chaudhuri (Chaudhuri y Behan, 2004) la aparición de fatiga central sería secundaria a la interrelación entre diferentes estímulos externos e internos. Dentro de los internos, se han sugerido los problemas de motivación y un procesamiento emocional deficiente. Siguiendo este modelo, nuestra hipótesis considera que la percepción de fatiga en la EP se relacionaría con una mayor presencia de apatía, síntoma por definición ligado a una disminución de la motivación; con diferentes síntomas psicopatológicos que pueden alterar la respuesta emocional, principalmente con sintomatología depresiva y ansiosa; con un mayor deterioro cognitivo, evaluado con tareas que estudian el funcionamiento del córtex prefrontal dorsolateral; y con un procesamiento deficiente de los marcadores somáticos, hecho que favorecería la incorrecta interpretación de las manifestaciones físicas derivadas de la respuesta emocional aparecida en el contexto de una actividad generadora de fatiga. Como consecuencia de la interrelación de estos mecanismos, se tendería a cronificar la percepción de fatiga. En la figura 11 se resume el modelo explicativo de Chaudhuri y se señalan los elementos evaluados en el presente trabajo.



**FIGURA 11:** Representación gráfica del modelo explicativo de la aparición de fatiga de Chaudhuri. En naranja se señalan los componentes evaluados en el presente trabajo. Adaptado de Chaudhuri et al. (Chaudhuri y Behan, 2004)

## 4. Material y Métodos

## 4.- MATERIAL Y MÉTODOS

### 4.1.- MUESTRA

La muestra inicial estaba constituida por 103 pacientes diagnosticados de EP siguiendo los criterios de la United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank (Hughes et al., 1992). De éstos, 4 fueron evaluados por neurología, aceptaron participar en el estudio pero no acudieron a la valoración psiquiátrica, 2 no completaron la valoración psiquiátrica y 1 completó toda la valoración menos el IGT. El tamaño de la muestra final fue de 96 pacientes. El porcentaje de respuesta fue del 93.2% (figura 12).

Con el objetivo de evitar sesgar los resultados se intentó que el máximo número de pacientes estuvieran realizando tratamiento dopaminérgico en el momento de la valoración aunque para preservar la validez externa del estudio, no se estableció como criterio de inclusión.

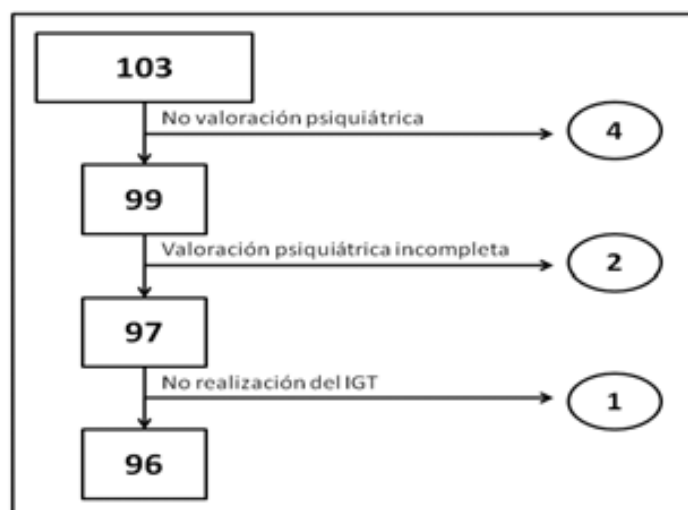


FIGURA 12: Diagrama de flujo de los pacientes reclutados



Los criterios de inclusión y exclusión fueron:

Criterios de inclusión:

- Diagnóstico de EP idiopática.
- Ausencia de demencia (Mini Mental de Folstein  $\geq$  26).
- Ausencia de otras condiciones médicas inestables que puedan interferir en el normal desarrollo del estudio.
- Dosis estable de medicación antiparkinsoniana o psicofármacos durante el último mes.
- Capacidad suficientemente comprobada para otorgar el consentimiento informado.
- Capacidad para leer y escribir así como entender catalán o castellano.

Criterios de exclusión:

- Necesidad de tratamiento con antipsicóticos durante un tiempo superior al doble de la vida media del antipsicótico recibido.
- Tratamiento con cualquier otro fármaco con un perfil antagonista dopaminérgico o que se haya relacionado con una mayor percepción de fatiga (ej.: beta-bloqueantes)
- Retraso mental.
- Presencia en el momento actual, de trastorno por abuso o dependencia de sustancias según criterios DSM-IV-TR, excepto nicotina y síndrome de disregulación dopaminérgica.
- Padecer enfermedades orgánicas que se hayan relacionado con la percepción de fatiga (tabla 8).
- No realizar el IGT o dos o más de las actividades neuropsicológicas que valoran el funcionamiento del córtex prefrontal dorsolateral (Torre de Londres, Stroop, Trail Making Task).

**TABLA 8:** Enfermedades más frecuentes que pueden cursar con fatiga, consideradas como criterio de exclusión para el presente estudio

Vasculitis	Ictus
Lupus eritematoso sistémico	Esclerosis múltiple
Enfermedad de Behçet	Atrofia multisistema
Canalopatías	Distrofia miotónica
Enfermedad de Arnold Chiary	Narcolepsia
Enfermedades granulomatosas (Wegener, etc)	Condiciones paraneoplásicas
Síndrome de Fatiga Crónica	Lesiones cerebrales de fosa posterior
Fibromialgia	Post Guillain-Barré
Trastornos hipotalámicos	Post infecciosa (Lyme, fiebre Q),
Infecciones intracraneales	poliomielitis
Enfermedades mitocondriales	By-pass cardiopulmonar
Enfermedades de motoneurona	Encefalopatías metabólicas

## 4.2.- DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio observacional y transversal en el que todos los pacientes fueron evaluados en primera instancia por un especialista en neurología en el Servicio de Neurología del Hospital Vall d'Hebron. En esta exploración se confirmaba el diagnóstico de EP idiopática, se recogían las características motoras de la enfermedad, así como la presencia de complicaciones motoras, se determinaba la presencia de síntomas no-motores no psicopatológicos y se valoraba el cumplimiento y la ausencia de los criterios de inclusión y exclusión, respectivamente.

El protocolo de valoración neurológica incluía las siguientes exploraciones:

- Escala en estadios de Hoehn y Yahr
- Escala Unificada de evaluación de la Enfermedad de Parkinson

Los pacientes fueron derivados al Servicio de Psiquiatría y visitados por un psiquiatra especialista en el plazo máximo de un mes. La valoración psiquiátrica fue

realizada durante dos visitas consecutivas de entre 1 y 2 horas de duración cada una. El protocolo de valoración psiquiátrico consistió en:

- Recogida de datos sociodemográficos
  
- Valoración psicopatológica:
  - Recogida de los antecedentes psicopatológicos personales y familiares
  - Exploración psicopatológica
  - Administración de la Entrevista Clínica Semiestructurada para los Trastornos del Eje I (SCID-1)
  - Entrega o administración al paciente de la versión española de los siguientes cuestionarios:
    - Versión adaptada al español del Inventario de Minnesota para Trastornos Impulsivos para el diagnóstico de los trastornos del control de los impulsos
    - Escala de Hamilton para la depresión
    - Escala de Apatía de Lille
    - Snaith-Hamilton Pleasure Scale
    - Inventario de Ansiedad Estado-Rasgo
    - Escala de Impulsividad de Barratt
    - Escala de Fatiga de Parkinson
    - Entrevista CAADID
    - Cuestionario de Sensibilidad al Castigo y Sensibilidad a la Recompensa
  
- Valoración neuropsicológica:
  - Minimental State Examination
  - Subtest de vocabulario de la Wechsler Adult Intelligence Scale
  - Trail Making Test
  - STROOP

- Torre de Londres
- Iowa Gambling Task

## **4.3.- DESCRIPCIÓN DE LOS INSTRUMENTOS APLICADOS**

### **4.3.1.- CUESTIONARIOS CLÍNICOS**

#### **Escala Unificada de evaluación de la Enfermedad de Parkinson (UPDRS):**

La UPDRS es la escala de valoración clínica internacional de referencia para la EP. Consta de cuatro secciones, en las que se evalúa el estado mental, la discapacidad o grado de afectación de las actividades de la vida diaria, los síntomas motores y las complicaciones del tratamiento.

La sección I (estado mental) recoge cuatro ítems que evalúan la alteración del intelecto, los trastornos del pensamiento, el estado de ánimo y la motivación/ iniciativa. La sección II (actividades de la vida diaria) incluye 13 ítems referidos a la percepción subjetiva del paciente sobre la intensidad de los síntomas que evalúa (salivación, deglución, caídas con o sin relación al freezing, temblor y molestias sensoriales) y el grado de limitación funcional en diferentes actividades de la vida diaria (lenguaje, escritura, cortar alimentos o manejar utensilios, vestirse, higiene, volverse en la cama o ajustar la sábanas, andar). Se completa mediante anamnesis referida a la semana previa. La sección III (examen motor) incluye 14 ítems que valoran síntomas motores (expresión facial, temblor de reposo y de acción, rigidez, postura y estabilidad postural) y la capacidad de realizar diferentes pruebas motoras (tocarse la punta de los dedos, movimientos de la mano, movimientos con el talón sobre el suelo, levantarse de una

silla). Se cumplimenta mediante exploración clínica. La sección IV (complicaciones del tratamiento) recoge en ocho ítems la duración y severidad de las Discinesias y de las fluctuaciones motoras, con tres ítems adicionales que valoran algunas complicaciones no motoras (anorexia, náuseas o vómitos, alteraciones del sueño, ortostatismo sintomático). Se cumplimenta mediante anamnesis referida a la semana previa.

Cada ítem se valora con una escala likert de 5 puntos, en la que 0 corresponde a la normalidad y 4 representa una alteración grave. El resultado se obtiene mediante la suma de las puntuaciones en cada uno de los ítems, debiendo reflejarse la puntuación total y las puntuaciones de cada una de las secciones. A mayor puntuación, mayor gravedad sintomática.

Esta escala ha demostrado unas excelentes propiedades psicométricas con una alta coherencia interna ( $\alpha$  de Cronbach de 0.96) y una adecuada fiabilidad entre evaluadores ( $kappa$  mínima 0.40) (Stebbins y Goetz, 1998).

### **Escala en estadios de Hoehn y Yahr:**

La escala de Hoehn y Yahr (HY) es una escala de valoración clínica muy utilizada en la práctica clínica que combina la evaluación del deterioro y la discapacidad de los pacientes con EP (Hoehn y Yahr, 1967). Permite clasificar a los pacientes en cinco estadios basados en dos aspectos principales: (a) signos unilaterales o bilaterales, (b) ausencia, presencia e intensidad de las dificultades en el equilibrio y la marcha. Tiene siete puntuaciones (rango del 1 al 5, incluyendo los estadios 1.5-2.5). La progresión en el estadio de HY correlaciona con el deterioro motor medido con la UPDRS y con el deterioro de la calidad de vida. También se correlaciona con mediciones de neuroimagen. Dado que es una escala categórica la población se describe

utilizando medianas y para las comparaciones deben utilizarse instrumentos estadísticos no paramétricos.

Sin embargo, es una escala sencilla, que al centrarse en la existencia de enfermedad unilateral o bilateral y en la presencia o ausencia de alteración de los reflejos posturales, deja sin valorar otros aspectos de la EP. Además es poco sensible al cambio, por ejemplo adaptaciones farmacológicas que modifican la UPDRS no inducen cambios significativos en el HY.

### **Entrevista Clínica Estructurada para los Trastornos del DSM (SCID-I):**

Se trata de una entrevista semiestructurada que permite el diagnóstico actual o pasado de los trastornos psicopatológicos (First et al., 1997). Se estructura en seis módulos que permiten la obtención de la información de forma sistematizada. Esta entrevista se diseñó para asignar, con un alto grado de fiabilidad y validez, un diagnóstico psiquiátrico en el eje I, siguiendo los criterios establecidos en el DSM.

### **Inventario de Minnesota para Trastornos Impulsivos (MIDI):**

Esta entrevista semiestructurada se utilizó como referencia para el diagnóstico de los trastornos del control de los impulsos. Este instrumento permite detectar la presencia de juego patológico, tricotilomanía, cleptomanía, piromanía, trastorno explosivo intermitente, compra compulsiva y conducta sexual compulsiva. Con este inventario, inicialmente se valora la presencia de cada trastorno con una pregunta general. Si el sujeto responde afirmativamente, el entrevistador continúa con otras preguntas que valoran los criterios DSM-IV para el diagnóstico de estos trastornos. Para la compra compulsiva y la conducta sexual compulsiva, el MIDI valora la impulsividad

de estas conductas, es decir, analiza la presencia de una tensión creciente antes del acto con una liberación posteriormente.

Esta entrevista no está validada al español por lo que se utilizó una traducción literal de la misma y el diagnóstico se confirmó con el criterio clínico del examinador.

### **Escala Hamilton para la Depresión (HAM-D):**

Se trata de una escala diseñada para valorar el perfil sintomático y la gravedad del cuadro depresivo. Debe ser administrada por un clínico tras una exploración psicopatológica (Hamilton, 1960).

En el presente estudio se utilizó la versión de 17 ítems. La puntuación global se obtiene sumando las puntuaciones de cada ítem. El rango de puntuación oscila entre 0 y 53. Se han propuesto como puntos de corte una puntuación mayor a 9-10 para el cribado de depresión en pacientes con EP y superior a 13-16 para el diagnóstico de episodio depresivo mayor en pacientes con EP. Utilizando estos puntos de corte se ha demostrado una adecuada sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo para el diagnóstico de la sintomatología depresiva siguiendo criterios DSM-IV en pacientes con EP (Schrag et al., 2007). Se trata de una de las escalas más utilizadas para la valoración de la sintomatología depresiva en los pacientes con EP aunque se le ha criticado que algunos de sus ítems podrían ser confundidos con algunos síntomas propios de la enfermedad.

La  $\alpha$  de Cronbach de esta escala en nuestra muestra fue de 0.80.

**Escala de Apatía de Lille (LARS):**

Se trata de una escala que debe rellenarse por un profesional tras una entrevista semiestructurada. Evalúa la apatía como un concepto global, dividido en cuatro dominios (*Iniciación de la Acción* [IA], *Emoción* [E], *Curiosidad Intelectual* [CI] y *Autoconsciencia* [A]). Estos dominios están formados por nueve subdominios (disminución de la productividad diaria, falta de interés, falta de iniciativa, extinción de la búsqueda de novedad y motivación, aplanamiento de la respuesta emocional, falta de preocupación, poca vida social y disminución de la autoconsciencia) (Sockeel et al., 2006).

Consta de 33 ítems. Las preguntas se formulan como enunciados positivos a los que el sujeto tiene que contestar sí o no. La única excepción son las primeras tres preguntas que están codificadas como una escala de tipo likert con 5 opciones de respuesta. En todas las preguntas existe la opción de contestar “no aplicable” para aquellas respuestas con un contenido impreciso. La puntuación final oscila desde -36 hasta +36. Mayor puntuación sugiere mayor apatía. También se puede categorizar la puntuación en: -36 a -22: no apatía; -21 a -17: apatía leve; -16 a -10: apatía moderada; -9 a +36: apatía grave.

Esta escala se ha validado en la EP habiendo demostrado unas buenas propiedades psicométricas.

En nuestra muestra las  $\alpha$  de Cronbach fueron: 0.83 para el dominio *Curiosidad Intelectual*, 0.64 para el dominio *Emoción*, 0.78 para la *Iniciación de la Acción* y 0.64 para la *Autoconsciencia*.



### **Escala de Placer de Snaith-Hamilton (SHAPS):**

Se trata de una escala autoaplicada utilizada para valorar la capacidad hedónica. Fue diseñada para minimizar los efectos de género, la edad y los elementos culturales en la valoración de la capacidad hedónica (Snaith, 1993).

Consta de 14 ítems con cuatro opciones de respuesta: totalmente de acuerdo, de acuerdo, en desacuerdo, totalmente en desacuerdo. Las respuestas que indican conformidad con la pregunta se puntúan como 1 y el resto 0. La puntuación oscila de 0 a 14.

Actualmente no existe ninguna escala validada en castellano para la valoración de la anhedonia en la EP, sin embargo la SHAPS es una de las más ampliamente utilizadas. Se le ha criticado que algunos de sus ítems podrían solaparse con los síntomas propios de la EP. Se trata de una escala validada para su aplicación en la EP (Leentjens et al., 2008b).

La  $\alpha$  de Cronbach de esta escala en nuestra muestra fue de 0.85.

### **Inventario de Spielberger de Ansiedad Estado-Rasgo (STAI):**

Se trata de un inventario autoaplicado diseñado para valorar dos conceptos independientes de la ansiedad: la ansiedad como estado (condición emocional transitoria) y la ansiedad como rasgo (propensión ansiosa relativamente estable) (Spielberger et al., 1970).

La puntuación final se obtiene sumando las puntuaciones de todos los 20 ítems de cada una de las subescalas (ansiedad estado y ansiedad rasgo). La puntuación de los ítems oscila entre 0 y 3, y los criterios operativos se establecen según la intensidad. La

puntuación total de cada uno de los conceptos oscila entre 0 y 60 puntos. No existen puntos de corte propuestos, se considera que a mayor puntuación más ansiedad.

Esta escala se ha utilizado en la EP aunque no ha sido validada. Sin embargo, actualmente no disponemos de escalas para valorar la ansiedad, validadas en esta enfermedad. A esta escala se le ha criticado que no valora algunos síntomas del trastorno de ansiedad generalizada, de las crisis de ansiedad y de la fobia social. Por ejemplo, no incluye síntomas de fatiga, de concentración, de irritabilidad o trastornos del sueño. Sin embargo, este hecho es favorable para la valoración de la ansiedad en la EP puesto que evita la confusión diagnóstica con otros síntomas no-motores (Leentjens et al., 2008a).

En nuestra muestra las dos subescalas tenían una buena consistencia interna, puesto que en ambas la  $\alpha$  de Cronbach era de 0.93.

### **Escala de Impulsividad de Barratt (BIS-11):**

Se trata de un instrumento autoaplicado diseñado para valorar la impulsividad, considerando tanto el concepto global como sus tres dimensiones (cognitiva, motora y no planificada).

Cada ítem se puntúa en una escala Likert de frecuencia de 4 grados, desde raramente o nunca hasta siempre o casi siempre. La puntuación total se obtiene sumando las puntuaciones de cada una de sus subescalas, habiéndose considerado que tiene más valor la puntuación total que la de las subescalas. El rango de la puntuación total oscila entre 0 y 120. No existe punto de corte propuesto pero en varios estudios se ha sugerido utilizar como punto de corte la mediana de la distribución. En el estudio con

la versión española (Oquendo et al., 2001) las puntuaciones medianas fueron 9.5 en la subescala cognitiva, 9.5 en la subescala motora, 14 en la subescala de impulsividad no planificada y 32.5 en la puntuación total.

La  $\alpha$  de Cronbach de esta escala en nuestra muestra fue de 0.68.

### **Escala de Fatiga de Parkinson (EFP):**

Se trata de una escala autoaplicada diseñada para valorar la presencia de fatiga central en la EP, considerando sus componentes físicos y el impacto en la vida diaria (Brown et al., 2005). Deliberadamente se excluyen síntomas cognitivos y emocionales que, aunque también pueden aparecer asociados a la fatiga, podrían confundirse con otros trastornos frecuentes en la enfermedad.

Se trata de una escala constituida por 16 ítems con cinco opciones de respuesta: “totalmente de acuerdo”, “de acuerdo”, “ni de acuerdo ni en desacuerdo”, “en desacuerdo” y “totalmente en desacuerdo”. Su puntuación puede obtenerse sumando los resultados de todos los ítems, en cuyo caso el rango de resultados oscila desde 16 a 80, o bien dicotomizarse las puntuaciones, computándose las opciones “totalmente de acuerdo” y “de acuerdo” como 1 y el resto como 0, siendo el rango de puntuaciones siguiendo este método de 0 a 16.

Utilizando la opción dicotómica de cálculo se ha descrito que puntuaciones iguales o superiores a 8 identifican a los pacientes con EP en los que la fatiga constituye un problema clínicamente relevante (sensibilidad 89.5% y especificidad 83.3%).

En nuestra muestra esta escala tenía una buena consistencia interna con una  $\alpha$  de Cronbach de 0.95.

Adicionalmente, a aquellos pacientes que presentaban fatiga se les preguntó si ésta sería uno de sus tres peores síntomas considerando la repercusión funcional de la misma.

#### **Conners Adult ADHD Diagnostic Interview for DSM IV (CAADID):**

Se trata de una entrevista semiestructurada dividida en dos grandes partes. En la primera, se recoge de manera sistematizada información relativa al desarrollo de la infancia, adolescencia y vida adulta. En ella, se exploran factores de riesgo para el Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad, los antecedentes familiares y personales psiquiátricos, la historia escolar y laboral y la adaptación social. En la segunda parte, se analizan de forma pormenorizada cada uno de los síntomas de TDAH recogidos en el DSM IV evaluando la presencia de éstos en la actualidad y en la infancia (antes de los 7 años) (Epstein et al., 2000). En el presente estudio se administró únicamente la parte dos, puesto que gran parte de los datos recogidos en la primera parte de esta entrevista ya estaban incluidos en el protocolo general de evaluación.

#### **Cuestionario de Sensibilidad al Castigo y Sensibilidad a la Recompensa (SCSR):**

Se trata de un instrumento diseñado para evaluar diferencias individuales en el funcionamiento del sistema de inhibición comportamental y de activación de la conducta (Caseras et al., 2003). Tiene su sustento conceptual en el modelo de personalidad de Gray (Torrubia y Tobeña, 1984).

Consta de 48 ítems autoaplicados a los que el individuo tiene que responder afirmativa o negativamente. Consta de dos subescalas de 24 ítems cada una: la sensibilidad al castigo (SC), la cual evalúa la inhibición comportamental (evitación

pasiva) en situaciones que pueden implicar la posibilidad de consecuencias aversivas o novedosas y la preocupación por la posibilidad de castigo o fallo. La segunda subescala es la sensibilidad a la recompensa (SR), que evalúa la impulsividad. Según Gray, existen dos dimensiones básicas de personalidad: *Ansiedad* e *Impulsividad*. La dimensión *Ansiedad* equivaldría a un mecanismo de inhibición conductual (Behavioral Inhibition System o BIS) cuya función sería responder al castigo, la omisión de recompensas y la evitación de estímulos nuevos. La *Impulsividad* se comporta como un sistema de aproximación conductual (Behavioral Aproximation System o BAS) ante los premios y en las situaciones de escape o evitación activa.

No existen puntos de corte propuestos para este cuestionario. En general se considera que a mayor puntuación, mayor presencia de la dimensión. Aunque es una escala aplicada en algunos estudios con pacientes con EP, no ha sido validada en esta enfermedad.

En nuestra muestra la subescala de sensibilidad al castigo tenía una  $\alpha$  de Cronbach de 0.82 y la subescala de sensibilidad a la recompensa de 0.72.

#### **4.3.2.- PRUEBAS NEUROPSICOLÓGICAS**

##### **Minimental State Examination (MMSE):**

Se trata de una prueba desarrollada por Folstein y adaptada al español por Lobo. Permite detectar el deterioro cognitivo y evaluar su gravedad (Folstein et al., 1975). Explora la orientación, la memoria inmediata y diferida, la atención y el cálculo, el lenguaje y alguna praxia. Se trata de un instrumento heteroaplicado que requiere un tiempo de aplicación breve, de aproximadamente 5-10 minutos.

La puntuación final se obtiene sumando las puntuaciones de cada uno de los ítems y oscila desde 0 a 30.

En la EP el punto de corte de  $<28$  en el MMSE ha demostrado tener un 100% de sensibilidad y 100% de valor predictivo negativo para el diagnóstico de demencia (Dalrymple-Alford et al.). En el presente estudio se utilizó como criterio de inclusión una puntuación  $\geq 26$ , dado que este valor representa el punto de corte recomendado por el grupo de estudio de demencia en la EP de la Sociedad de Trastornos del Movimiento (Dubois et al., 2007).

#### **Subtest de vocabulario de la Wechsler Adult Intelligence Scale (WAISS-III):**

La escala de Wechsler está diseñada para valorar de forma amplia el coeficiente intelectual total del sujeto (Wechsler, 1999). Consta de varias pruebas clasificadas en dos subescalas: subescala verbal y de ejecución, que permiten determinar el coeficiente intelectual total, el verbal, el de ejecución y el manual. En este estudio se administró únicamente el subtest de vocabulario, incluido dentro de la subescala verbal. Este test consta de 40 palabras que el sujeto tiene que definir de la manera más concisa y holística posible. El investigador, siguiendo el manual de instrucciones valora la calidad de la respuesta y le asigna una puntuación que oscila entre 0 y 2. Por las características de este subtest se considera que mide el repertorio lingüístico del sujeto. En el presente estudio, se utilizó como estimador del coeficiente intelectual premórbido del paciente, puesto que ha mostrado una elevada correlación con esta variable y se mantiene estable a pesar del deterioro cognitivo y del daño cerebral.

### **Trail Making Test (TMT):**

En el presente trabajo se utilizó la versión de Reitan del TMT (Reitan, 1958) (Reitan y Wolfson, 1985). Este formato implica la realización de la prueba con lápiz y papel. Consiste en dos partes consecutivas (TMT-A y TMT-B). El sujeto tiene que conectar en orden numérico una serie de círculos (TMT-A) y posteriormente unirlos alternando números con letras ordenadas alfabéticamente (TMT-B). El TMT-A evalúa la velocidad motora y la capacidad de escanear visualmente. EL TMT-B evalúa la flexibilidad cognitiva, la capacidad de alternar la atención y la inhibición de una respuesta dominante pero incorrecta. Estas tareas cognitivas se han relacionado con el funcionamiento del CPFDL (Kortte et al., 2002).

El paciente debe completar la prueba lo más rápido posible. La puntuación se basa en el número de segundos requeridos para completar las partes A y B. Mayor puntuación implica peor ejecución de la prueba (Pena-Casanova et al., 2009).

### **Test de STROOP:**

El test de STROOP es una prueba neuropsicológica diseñada para valorar la capacidad de inhibir la respuesta inmediata de leer unas palabras, con el objetivo de emitir una respuesta alternativa consistente en nombrar el color en el que las palabras están escritas (Golden, 1994; Stroop, 1935).

Esta prueba se administró utilizando la versión clásica basada en la presentación de diferentes láminas. Consiste en dos tareas iniciales no ejecutivas en las que el sujeto tiene que leer en voz alta el nombre de diferentes colores (verde, rojo, azul) (STROOP-1) o decir el color (verde, rojo, azul) en el que están escritos unos símbolos (STROOP-2). El segundo bloque consiste en dos condiciones de interferencia. En la primera, el

sujeto tiene que nombrar el color de la tinta en la que están escritas las palabras azul, rojo y verde. En esta prueba el color de la tinta no coincide con el nombre que está escrito (STROOP-3). La segunda actividad, que es una ampliación del test de Stroop original, consiste en alternar el mismo ejercicio realizado en la actividad previa con la lectura de la palabra escrita en un rectángulo, el cual contiene los nombres: verde, rojo o azul. Para realizar toda la prueba se utilizó la traducción española de la misma.

En cada una de las fases se recoge el número de respuestas correctas emitidas por el sujeto durante 45 segundos (Pena-Casanova et al., 2009). El número de errores cometidos en el STROOP-3 y STROOP-4 se registraron como una medida de flexibilidad cognitiva y de capacidad para inhibir una respuesta.

### **Torre de Londres (TL):**

La Torre de Londres es una prueba neuropsicológica desarrollada por Shallice para identificar los procesos de deterioro en la planificación asociados con disfunciones del lóbulo frontal (Shallice, 1982).

En este estudio se utilizó la versión clásica de la prueba administrada con dos tableros de madera. Se pide al sujeto que copie, con el menor número de movimientos posibles y lo más rápido que pueda, la posición de tres bolas de tres colores diferentes colocadas en el tablero del examinador. Se realizan diez subejercicios, cada uno de una mayor dificultad. Para realizar este ejercicio se deben respetar unas reglas sencillas y si el sujeto las viola debe registrarse. El resultado final contempla los siguientes aspectos: *tiempo de iniciación (TL-TI)* (suma de los segundos que tarda el sujeto desde que se le da la instrucción de empezar hasta que mueve la primera bola), *tiempo total de ejecución (TL-TT)* (suma de los segundos totales para resolver todos los ejercicios),



*número de resultados correctos (TL-RC)* (número de veces que el sujeto realiza la prueba con el menor número de movimientos posibles), *errores de ejecución (TL-EE)* (número de veces en que el sujeto viola alguna de las reglas de ejecución) y *violación del tiempo de ejecución (TL-VT)* (necesidad de utilizar más de 60 segundos para completar la prueba). En general, se considera que los adultos más eficientes en la planificación ejecutiva y en la solución de problemas son los que dedican más tiempo en iniciar la actividad, puesto que estos segundos los dedican a planificar los movimientos a realizar.

El *tiempo total de ejecución* es la medida principal para valorar la capacidad de planificación y de solución de problemas: cuanto más tiempo de ejecución menor capacidad de planificación; en combinación con la *violación del tiempo de ejecución* evalúa la eficacia en la planificación ejecutiva, tarea altamente relacionada con el funcionamiento del CPFDL. Un menor *número de resultados correctos* sugiere una afectación de la memoria de trabajo puesto que indica una dificultad en mantener información en la memoria y utilizarla para la planificación futura. A su vez, se considera que un menor *tiempo de iniciación* se correlaciona con una mayor impulsividad. La *violación de las reglas propuestas* también puede indicar desinhibición e impulsividad en la ejecución de la actividad o un mal rendimiento ejecutivo.

### **Iowa Gambling task (IGT):**

El IGT es una prueba neuropsicológica diseñada para valorar el proceso de toma de decisiones en condiciones en las que las reglas de decisión no son explícitas, simulando las circunstancias de la vida real.

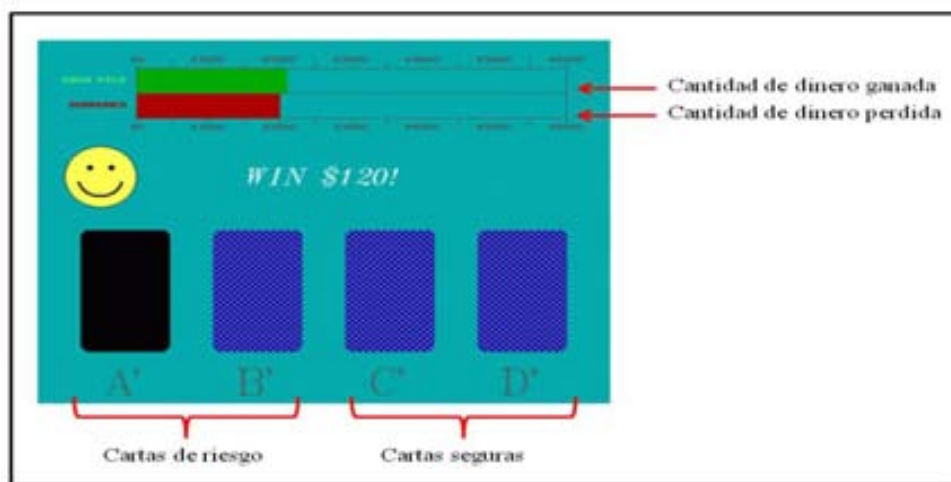
En el presente estudio se utilizó la versión computarizada de la prueba en la que al paciente se le presentan cuatro cartas virtuales (A, B, C, D) que tiene que ir escogiendo 100 veces a lo largo de la prueba. Inicialmente, el paciente desconoce el número de veces que podrá coger las cartas (Bechara et al., 1999). Cada vez que el sujeto escoge una carta, gana una determinada cantidad de dinero y algunas veces también pierde dinero (figura 13).

La única instrucción que se da para realizar el ejercicio es que debe ganar el máximo dinero posible y evitar perder tanto dinero como pueda. Para ello, el sujeto tiene que decidir si escoger cartas que dan una ganancia inmediata elevada pero conllevan pérdidas futuras también altas (cartas A y B) o coger cartas asociadas a ganancias inmediatas pequeñas pero con pérdidas globales también pequeñas (cartas C y D). Este esquema de recompensa/castigo está preprogramado y el sujeto lo desconoce inicialmente. Progresivamente, el participante tiene que averiguar que la mejor estrategia para conseguir el objetivo planteado es escoger las cartas C y D y evitar la A y B.

La puntuación final se obtiene restando del número de veces que el sujeto escoge las cartas ventajosas el número de veces que escoge las cartas asociadas a un mayor riesgo  $[(C + D) - (A + B)]$ . Por ello, una mayor puntuación refleja una mejor ejecución de la prueba. Este resultado se puede calcular para el conjunto de las 100 tiradas y para cada uno de los cinco bloques consecutivos formados por 20 tiradas. Además la prueba se puede dividir en dos fases: fase de aprendizaje y fase de ejecución. La primera la constituyen las primeras 40 tiradas en las que el sujeto, al desconocer las reglas del ejercicio, ejecuta la prueba en situación de incertidumbre. Las últimas 60 tiradas, constituyen la fase de ejecución, en la que se considera que se realiza la prueba en

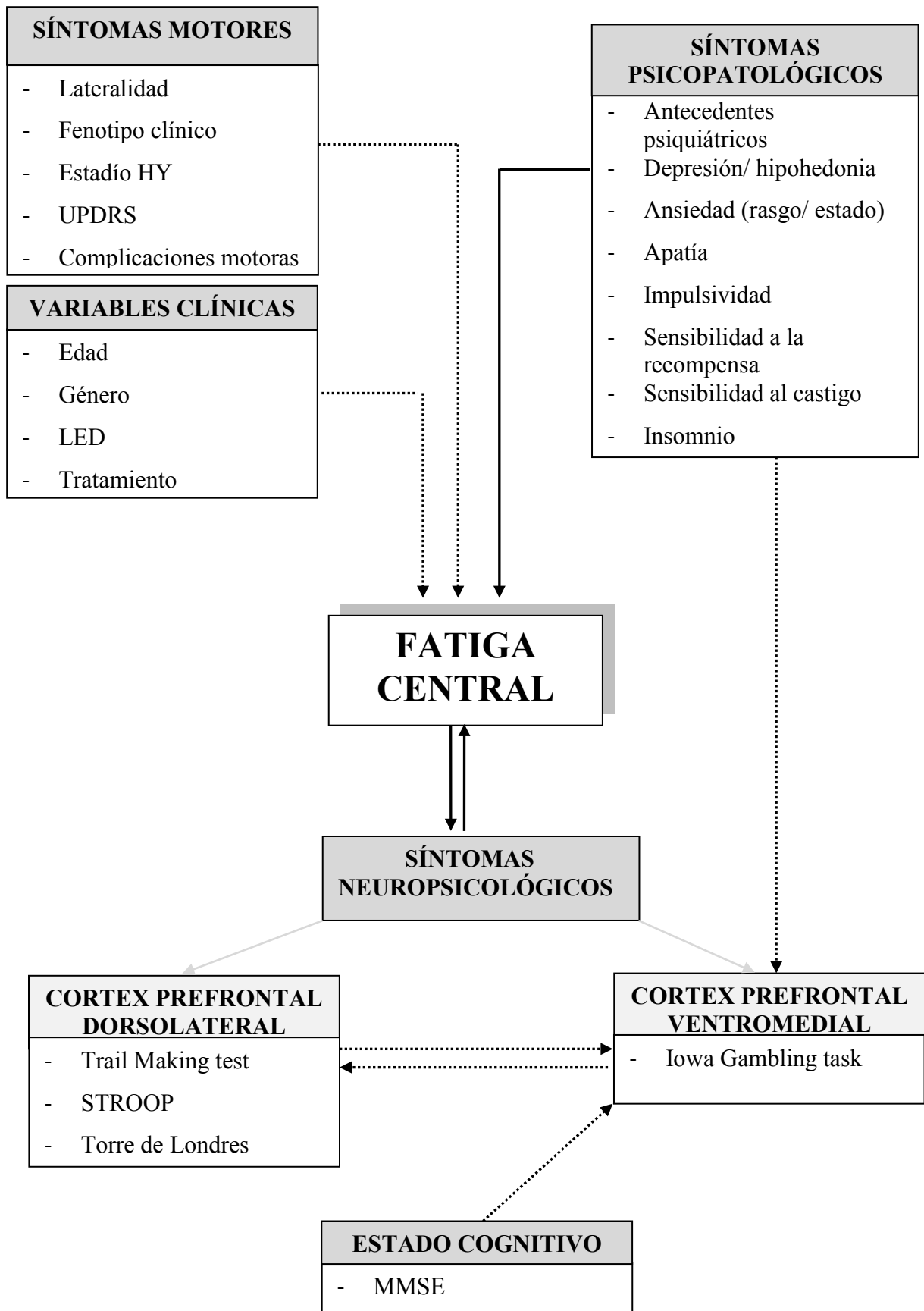
situación de riesgo, puesto que progresivamente el individuo va conociendo el funcionamiento de las cartas y puede anticipar, a veces de forma no plenamente consciente, el resultado de cada elección.

Otro dato de interés en la valoración del IGT es el número de veces que el sujeto repite la elección de una misma carta de riesgo (AA o BB) así como el número de veces que reitera la elección de alguna carta de riesgo (AB o BA).



**FIGURA 13:** Resultado obtenido en el IGT en una jugada en la que el sujeto ha escogido la carta A y ha ganado dinero

**Esquema 1:** Representación gráfica de las relaciones evaluadas entre las diferentes variables estudiadas



#### **4.4.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

El análisis estadístico se realizó con el paquete estadístico PASW (versión 17.0) para Windows (SPSS Inc.; Chicago, Illinois). Las variables continuas se resumen utilizando la media y la desviación estándar o la mediana y el rango intercuartílico, en caso de que la distribución no sea normal, y la categóricas con la frecuencia y el porcentaje.

##### Primer objetivo principal:

El primer objetivo principal se evaluó considerando la puntuación binaria de la PFS. Si el paciente tenía una puntuación  $\geq 8$  se consideró fatigado.

##### Segundo objetivo principal:

Para valorar la relación entre diferentes síntomas psicopatológicos y la presencia y gravedad de la fatiga, se realizó inicialmente un análisis bivalente. La muestra se dividió en dos grupos considerando la presencia o ausencia de criterios de fatiga (PFS  $\geq 8$ ). La presencia de diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de comparación se analizó utilizando el test Chi-cuadrado ( $\chi^2$ ) o el test exacto de Fisher para las variables categóricas y el *t*-test para muestras independientes o la *U*-Mann-Whitney en el caso de las continuas. En el caso de las variables categóricas se calculó la OR y su IC 95% y en las cuantitativas el IC 95% de la diferencia de medias. Para valorar el tamaño del efecto en las variables cuantitativas se realizó la *d* Cohen. Para reducir el error tipo I y II, las comparaciones múltiples fueron corregidas con el método de Benjamini-Hochberg [ $p_m = p (m+1)/2m$ ] (Benjamini y Hochberg, 1995).

Aquellas variables que resultaron estadísticamente significativas en este primer análisis se introdujeron como variables independientes en un análisis multivariante con un modelo de regresión lineal. Con el objetivo de identificar las que estuvieran asociadas de forma independiente con la gravedad de la fatiga, se utilizó un proceso de exclusión secuencial de las variables utilizando como criterio de exclusión la presencia de un valor de  $p > 0.10$ . Como medida del poder de predicción del modelo final se calculó el coeficiente de determinación  $R^2$ .

### Tercer objetivo principal:

Inicialmente se procedió a un análisis bivariante de las diferentes pruebas neuropsicológicas administradas dicotomizando la muestra en función de la presencia o ausencia de fatiga. Con el objetivo de evaluar la influencia de diferentes factores en los resultados del IGT se realizó un análisis de la correlación entre los resultados del IGT y diferentes variables clínicas o tests neuropsicológicos. Para ello se realizó un análisis de correlación de Pearson. El estudio de la relación entre los resultados del IGT y los resultados de diferentes cuestionarios se realizó con un análisis de regresión lineal con una exclusión secuencial de las variables.

Posteriormente, se realizó un análisis de la variancia para medidas repetidas (ANOVA) en el que se utilizó como variable grupo la presencia de fatiga (fatigado vs. no fatigado) y como variable entre sujetos los resultados de cada uno de los cinco bloques del IGT.

Las variables que cumplían criterios estadísticos de confusión en la relación entre la gravedad de la fatiga evaluada con la EFP y la puntuación total del IGT, se introdujeron como covariables en un análisis de la covariancia (ANCOVA), con el objetivo de controlar su efecto en la realización del IGT. Para determinar el

cumplimiento de criterios de confusión, inicialmente se consideraron como potenciales confusores aquellas variables que en la literatura se han relacionado con la realización del IGT. Así, se incluyeron todas las variables psicopatológicas, la edad, la gravedad motora (UPDRS III), el estadio HY y el MMSE. De éstas, se seleccionaron aquellas que en la correlación con los resultados totales del IGT mostraron una  $p \leq 0.20$  y que al ser introducidas individualmente en un análisis de regresión lineal evaluando la relación entre la puntuación de la EFP y el resultado total del IGT, producían un cambio en el coeficiente de regresión no estandarizado ( $b$ )  $\geq 10\%$  (Maldonado y Greenland, 1993).

Posteriormente, se realizó un ANOVA con medidas repetidas considerando como variable grupo la presencia de fatiga (fatigados vs. no fatigados) y como variable entre sujetos la variable fase del IGT (aprendizaje vs. ejecución). Este análisis se complementó con el ANCOVA controlando por las mismas variables utilizadas en el paso previo. Para completar el análisis de los resultados del IGT, se realizaron dos ANOVAs adicionales en los que las variables entre sujetos eran la reiteración en una carta de riesgo o la persistencia en opciones de riesgo, respectivamente.

En el ANOVA y ANCOVA con medidas repetidas se aplicó la corrección de Greenhouse-Geisser en el caso de no esfericidad.

#### Primer objetivo secundario:

Se realizó un análisis bivalente de las variables género, edad, fenotipo clínico, estadio HY, UPDRS, dominancia, discinesias y fluctuaciones motoras, comparando los resultados entre pacientes con y sin fatiga. Con el objetivo de determinar las variables clínicas asociadas con la gravedad de la fatiga, aquellas variables con diferencias estadísticamente significativas tras la corrección de Benjamini-Hochberg, se introdujeron en un análisis de regresión lineal. Las variables independientes fueron las

seleccionadas y la dependiente la puntuación en la PFS. Se utilizó un proceso de exclusión secuencial de las variables, utilizando como criterio de exclusión la presencia de un valor de  $p > 0.10$ .

#### Segundo objetivo secundario:

Se realizó un análisis bivalente comparando los resultados de las diferentes pruebas neuropsicológicas administradas entre los pacientes con y sin fatiga. Con el objetivo de determinar las variables neuropsicológicas asociadas con la gravedad de la fatiga, aquellas variables con diferencias estadísticamente significativas considerando la corrección de Benjamini-Hochberg en el análisis bivalente, se introdujeron en un análisis de regresión lineal. En este análisis, las variables independientes eran las seleccionadas y la dependiente los resultados de la PFS. Como en el apartado anterior, se utilizó un proceso de exclusión secuencial de las variables, utilizando como criterio de exclusión la presencia de un valor de  $p > 0.10$ .

#### Tercer objetivo secundario:

Se realizó un análisis de correlación de Pearson entre la puntuación total en el IGT y los resultados de las diferentes pruebas neuropsicológicas y clínicas. Para el estudio de la relación entre el IGT y diferentes síntomas psicopatológicos así como la edad, se realizó un análisis de regresión lineal con una exclusión secuencial de las variables, utilizando como criterio de exclusión la presencia de un valor de  $p > 0.10$ . Con el objetivo de evitar la inclusión de excesivas variables en el modelo de regresión lineal, se excluyeron aquellas que podían presentar algún solapamiento en los síntomas de evaluación. Así, no se incluyeron las escalas SR (por solaparse con la BIS-11), SHAPS (por solaparse con la HAM-D) y las subescalas de la LARS.



Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética del hospital Vall d'Hebron y todos los pacientes firmaron un consentimiento informado conforme a la World Medical Association Declaration de Helsinki.

## 5. Resultados

## 5.- RESULTADOS

### 5.1.- OBJETIVO NÚMERO 1: Frecuencia de fatiga y descripción de la muestra

#### 5.1.1.- EPIDEMIOLOGÍA

La muestra final de 96 pacientes estaba formada por 60 (62.5%) hombres con una edad media para el total de la muestra de 62.44 años (*DE*: 9.16; rango: 35-78).

La edad media de diagnóstico de la EP en el total de la muestra era de 59.2 años (*DE*: 9.5; rango: 34-77). No había diferencias entre los dos grupos en la edad de diagnóstico [fatigados 58.3 (*DE*: 9.5) vs. no fatigados 59.7 (*DE*: 9.6);  $t = -0.69$ ;  $df = 94$ ;  $p = 0.494$ ;  $dm = -1.4$ ; IC 95%: -5.5 a 2.3].

De los 96 pacientes, 34 (35.4%) cumplían criterios de fatiga. La puntuación media en la EFP fue 59.62 (*DE*: 8.24) en el grupo de los pacientes con fatiga y 26.77 (*DE*: 9.66) en el grupo sin fatiga ( $t = 16.75$ ;  $df = 94$ ;  $p < 0.001$ ;  $dm = 32.9$ ; IC 95%: 28.95 a 36.74). Al ser preguntados específicamente, de los 34 pacientes con fatiga, 28 (82.4%) consideraban que ésta era uno de los tres peores síntomas relacionados con la EP.

Entre los dos grupos de pacientes no había diferencias en la edad [fatigados: 61.41 (*DE*: 10.38) vs. no fatigados: 62.47 (*DE*: 8.46);  $t = -0.77$ ;  $df = 94$ ;  $p = 0.44$ ;  $dm = -1.56$ ; IC 95%: -5.58 a 2.46] ni en el género [fatigados: 20 (58.8%) hombres vs. no fatigados: 40 (64.5%) hombres;  $\chi^2 = 0.98$ ;  $df = 1$ ;  $p = 0.61$ ]. Tampoco había diferencias estadísticamente significativas respecto al estado civil (Tabla 9): 80 (83.3%) estaban casados, 6 (6.3%) solteros, 3 (3.1%) divorciados y 7 (7.3%) viudos. En cuanto al nivel de estudios, 61 (63.5%) pacientes del total de la muestra tenía estudios primarios, 14

(14.6%) secundarios o un módulo formativo, 14 (14.6%) título universitario medio y 7 (7.3%) título universitario superior. En la tabla 9 se resumen algunos datos demográficos comparándolos en función de la presencia o ausencia de fatiga.

**TABLA 9:** Características demográficas comparando los pacientes con y sin fatiga

	FATIGADOS (n= 34)	NO FATIGADOS (n= 62)	$\chi^2$ *	p
<b>Estado civil:</b>				
Soltero; n (%)	1 (2.9%)	5 (8.1%)	1.12	0.772
Casado; n (%)	29 (85.3%)	51 (82.3%)		
Separado/ divorciado; n (%)	1 (2.9%)	2 (3.2%)		
Viudo; n (%)	3 (8.8%)	4 (6.5%)		
<b>Estudios completados:</b>				
Primarios; n (%)	22 (64.7%)	39 (62.9%)	0.17	0.997
Secundarios/ módulo formativo; n (%)	5 (14.7%)	9 (14.5%)		
Universitarios medios; n (%)	5 (14.7%)	9 (14.5%)		
Universitarios superiores; n (%)	2 (5.9%)	5 (8.1%)		
<b>Sector en el que ha trabajado:</b>				
Primario; n (%)	2 (6.3%)	5 (8.0%)	1.54	0.672
Secundario; n (%)	11 (34.4%)	17 (27.4%)		
Terciario; n (%)	19 (59.4%)	40 (64.5%)		
<b>Situación laboral actual:</b>				
Activo; n (%)	12 (35.3%)	12 (19.7%)	4.13	0.127
No trabaja; n (%)	0 (0.0%)	3 (4.9%)		
Retirado; n (%)	22 (64.7%)	46 (75.4%)		

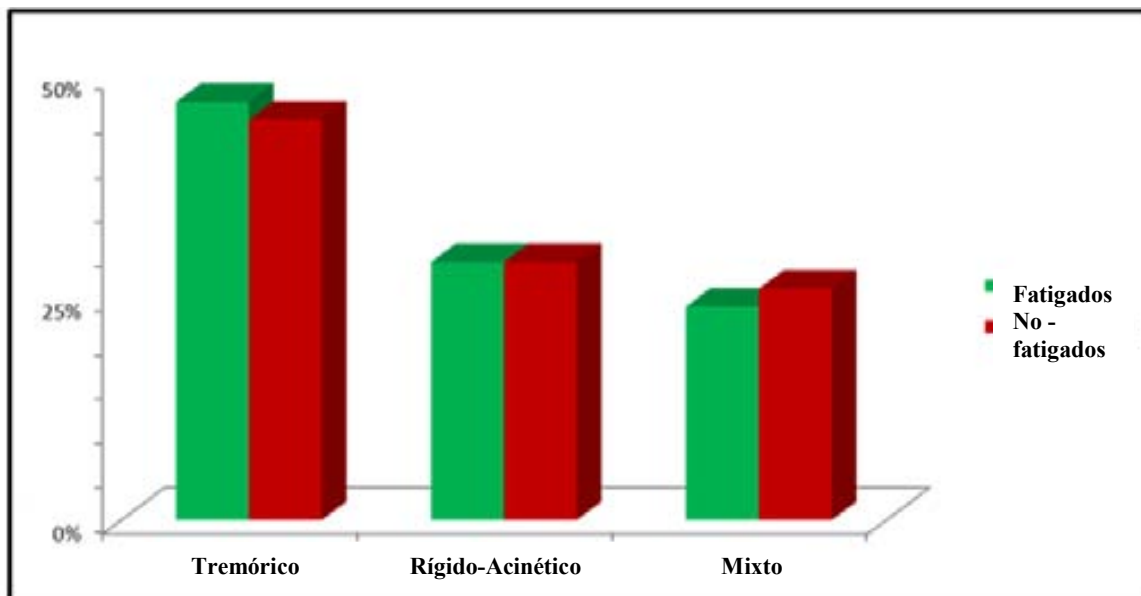
\* La  $\chi^2$  está calculada para el conjunto de la categoría analizada

### 5.1.2.- SÍNTOMAS MOTORES

La edad media de aparición de los síntomas motores en el total de la muestra era de 58.0 años (*DE*: 9.7; rango: 30-75). No había diferencias entre los dos grupos en la edad de aparición de estos síntomas [fatigados 57.1 (*DE*: 9.8) vs. no fatigados 58.5 (*DE*:

9.6);  $t = -0.66$ ;  $df = 94$ ;  $p = 0.511$ ;  $dm = -1.4$ ; IC 95%: -5.5 a 2.7] ni en el tiempo (meses) de evolución de los mismos [fatigados 58.6 (DE: 40.9) vs. no fatigados 49.3 (DE: 42.9);  $t = 1.03$ ;  $df = 93$ ;  $p = 0.307$ ;  $dm = 9.28$ ; IC 95%: -8.6 a 27.2].

Del total de la muestra, 44 (45.8%) pacientes presentaban un fenotipo tremórico, 28 (29.2%) rígido-acinético y 24 (25%) mixto. No había diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en la frecuencia de ninguno de estos fenotipos (tremórico:  $\chi^2 = 0.03$ ;  $df = 1$ ;  $p = 0.86$ ; rígido-acinético:  $\chi^2 = 0.002$ ;  $df = 1$ ;  $p = 0.97$ ; mixto:  $\chi^2 = 0.06$ ;  $df = 1$ ;  $p = 0.81$ ) (figura 14).

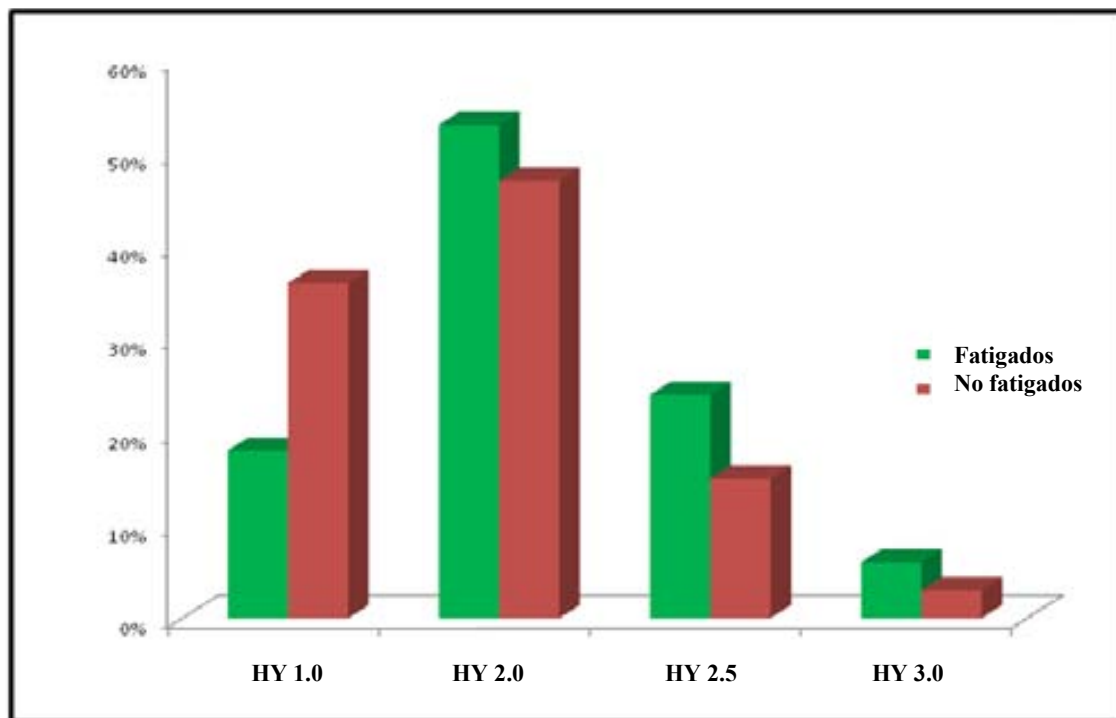


**FIGURA 14:** Diagrama de barras comparando la frecuencia de los diferentes fenotipos clínicos entre los pacientes con y sin fatiga.

Cabe señalar que se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el lado clínicamente más afectado de los síntomas motores: los pacientes con fatiga presentaban más frecuentemente un predominio izquierdo de estos síntomas [fatiga: 22 (64.7%) vs. no fatiga: 24 (38.7%);  $\chi^2 = 6.47$ ;  $df = 2$ ;  $p = 0.039$ ].

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la dominancia. Como era esperable, la mayoría de pacientes eran diestros [ $n= 93$  (96.9%);  $\chi^2 = 0.74$ ,  $p= 0.69$ ].

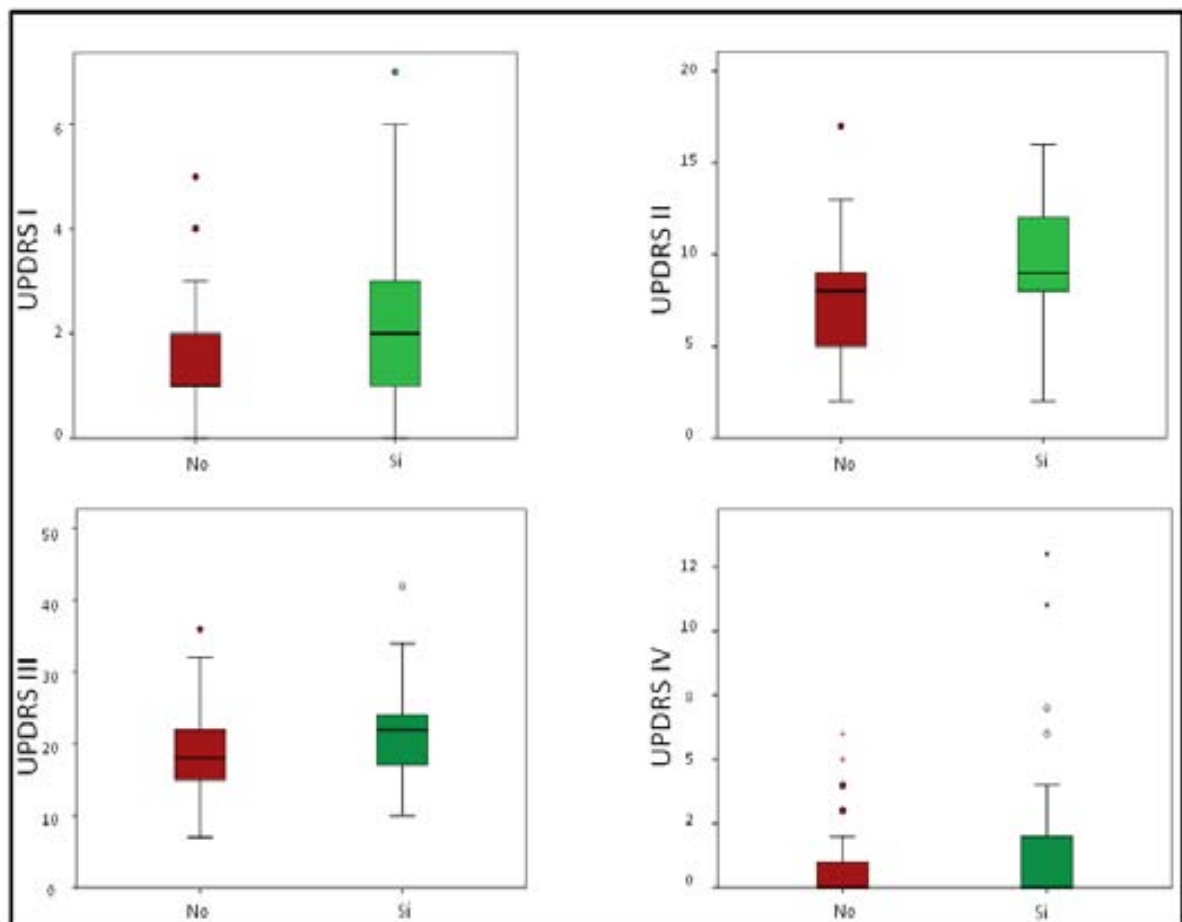
Del total de la muestra, 28 (29.2%) tenían un estadio HY 1.0, 47 (49.0%) un estadio 2.0, 17 (17.7%) un estadio HY 2.5 y 4 un estadio HY 3.0. Ningún paciente tenía un HY de 1.5 o superior a 3.0. No había diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de cada uno de los estadios en función de la presencia o ausencia de fatiga ( $U=819.0$ ;  $p=0.051$ ) (figura 15).



**FIGURA 15:** Diagrama de barras con la frecuencia de pacientes con los diferentes estadios de HY, comparando pacientes con y sin fatiga.

Los pacientes con fatiga presentaban una mayor puntuación en las escala UPDRS total [fatigados 35.6 ( $DE$ : 11.0) vs. no fatigados 27.9 ( $DE$ : 8.5);  $t= 3.81$ ;  $df= 94$ ;  $md=7.70$ ;  $p<0.001$ ] y en las subescalas UPDRS I [fatigados 2.5 ( $DE$ : 1.8) vs. no

fatigados 1.4 (*DE*: 1.2);  $t= 3.60$ ;  $df= 94$ ;  $md=1.11$ ;  $p=0.001$ ], UPDRS II [fatigados 9.6 (*DE*: 3.2) vs. no fatigados 7.3 (*DE*: 2.7);  $t= 3.78$ ;  $df= 94$ ;  $md=2.31$ ;  $p<0.001$ ] y UPDRS III [fatigados 21.9 (*DE*: 6.4) vs. no fatigados 18.5 (*DE*: 5.6);  $t= 2.68$ ;  $df= 94$ ;  $md=3.40$ ;  $p=0.009$ ]. No había diferencias estadísticamente significativas en la UPDRS IV [fatigados 1.7 (*DE*: 3.2) vs. no fatigados 0.8 (*DE*: 1.5);  $t= 1.49$ ;  $df= 94$ ;  $md=0.87$ ;  $p=0.15$ ] (figura 16).



**FIGURA 16:** Diagramas de caja con los resultados de las diferentes subescalas de la UPDRS comparando los resultados entre pacientes con y sin fatiga.

Por otro lado, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de discinesias [fatigados: 7 (20.6%) vs. no fatigados: 8 (12.9%);  $\chi^2 = 0.98$ ;

$df=1$ ;  $p= 0.32$ ] ni en la presencia de fluctuaciones motoras [fatigados: 10 (29.6%) vs. no fatigados: 13 (21.0%);  $\chi^2 = 0.86$ ;  $df=1$ ;  $p= 0.36$ ].

En el modelo de regresión lineal para analizar las variables motoras relacionadas con la gravedad de la fatiga, se introdujeron como variables independientes los resultados de las escalas UPDRS I, UPDRS II, UPDRS III, UPDRS total y la lateralidad de los síntomas motores. Se observó que en este modelo sólo mantenían una relación estadísticamente significativa con la gravedad de la fatiga las escalas UPDRS III, UPDRS total así como la lateralidad de los síntomas motores ( $R^2 = 0.27$ ;  $F = 11.58$ ;  $p < 0.001$ ) (tabla 10). Como puede observarse, los resultados de la UPDRS III presentaban una relación inversa con la puntuación en la EFP.

**TABLA 10:** Modelo de regresión lineal entre diferentes variables motoras y la gravedad de la fatiga

VARIABLES	<i>b</i> (SE)	$\beta$	<i>t</i>	<i>p</i>	IC (95%)
UPDRS III	-1.87 (0.67)	-0.63	-2.82	<b>0.006</b>	-3.19 a -0.55
UPDRS total	1.75 (0.40)	0.97	4.37	<b>&lt;0.001</b>	0.95 a 2.54
Lateralidad*	7.51 (3.03)	0.22	2.48	<b>0.015</b>	1.49 a 13.54

\*La lateralidad se valora izquierdo vs. derecho

### 5.1.3.- TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

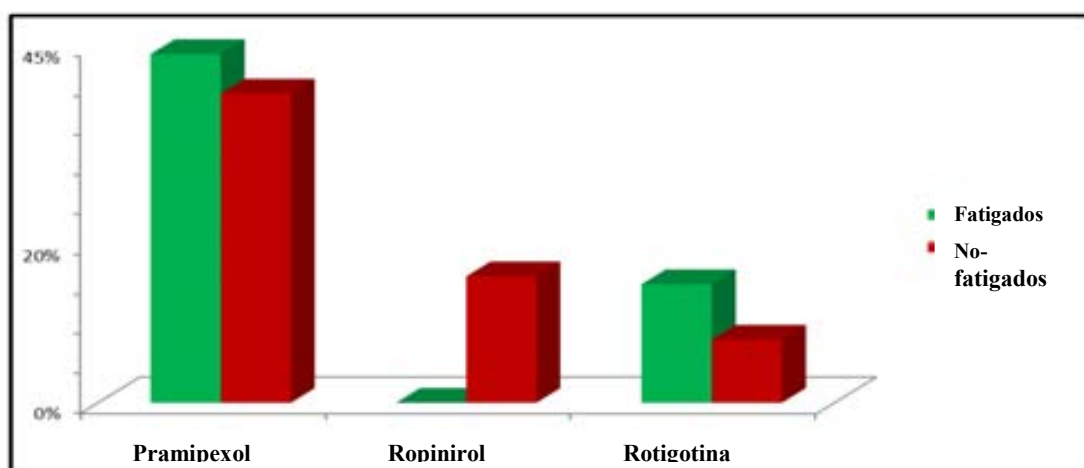
Del total de la muestra sólo 4 pacientes no realizaban tratamiento farmacológico en el momento de la valoración, el cual coincidió con el diagnóstico de EP.

No había diferencias entre los dos grupos en la dosis equivalente de dopamina [fatigados 606.0 (DE: 510.0) vs. no fatigados 427.6 (DE: 419.4);  $t = 1.81$ ;  $df = 96$ ;  $dm = 178.37$ ;  $p = 0.074$ ] (Tomlinson et al., 2010).



Considerando el tipo de psicofármacos y tratamiento antiparkinsoniano administrado, los pacientes con fatiga recibían más frecuentemente tratamiento con amantadina [fatigados: 4 (11.8%) vs. no fatigados: 1 (1.6%);  $\chi^2 = 4.58$ ;  $df=1$ ;  $p= 0.032$ ] y con entacapona [fatigados: 11 (32.4%) vs. no fatigados: 9 (14.5%);  $\chi^2 = 4.24$ ;  $df=1$ ;  $p= 0.040$ ]. No había diferencias en el resto de medicaciones evaluadas: inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS) [fatigados:11 (32.4%) vs. no fatigados: 18 (29.0%);  $\chi^2 = 0.12$ ;  $df=1$ ;  $p= 0.735$ ], levodopa [fatigados:19 (55.9%) vs. no fatigados: 28 (45.2%);  $\chi^2 = 1.01$ ;  $df=1$ ;  $p= 0.315$ ], agonistas dopaminérgicos [fatigados:20 (58.8%) vs. no fatigados: 37 (59.7%);  $\chi^2 = 0.01$ ;  $df=1$ ;  $p= 0.935$ ], inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOs) [fatigados:15 (44.1%) vs. no fatigados: 30 (48.4%);  $\chi^2 = 0.16$ ;  $df=1$ ;  $p= 0.688$ ], trihexifenideno [fatigados:2 (5.9%) vs. no fatigados: 1 (1.6%);  $\chi^2 = 1.32$ ;  $df=1$ ;  $p= 0.250$ ].

En la figura 17 se representa la frecuencia de los diferentes agonistas dopaminérgicos utilizados. Como se puede observar, el más frecuente en la muestra era el pramipexol y no había pacientes con apomorfina ni agonistas ergóticos.



**FIGURA 17:** Diagrama de barras comparando la frecuencia de utilización de los diferentes agonistas dopaminérgicos entre pacientes con y sin fatiga.

## 5.2.- OBJETIVO NÚMERO 2: Relación entre psicopatología y fatiga

### 5.2.1.- ANTECEDENTES PSIQUIATRICOS

Del total de la muestra, 49 (51.0%) pacientes tenía algún antecedente psiquiátrico. 25 (26.0%) pacientes referían el antecedente de un trastorno depresivo, 25 (26.0%) de un trastorno de ansiedad y 12 (12.5%) de un trastorno del control de los impulsos. Ninguno de los pacientes evaluados tenía antecedentes de trastorno psicótico, trastorno obsesivo-compulsivo o trastorno bipolar. Los pacientes con fatiga tenían más frecuentemente el antecedente de algún trastorno psicopatológico en el pasado [fatigados: 25 (73.5%) vs. no fatigados: 29 (46.8%);  $\chi^2 = 6.39$ ;  $df=1$ ;  $p= 0.011$ ]. Concretamente, los pacientes con fatiga referían con más frecuencia el antecedente de un trastorno de angustia y de ludopatía (tabla 11). Respecto a los trastornos por uso de sustancias, sólo había pacientes con el antecedente de dependencia de nicotina. Hay que señalar que en estos datos se refleja la presencia de un trastorno psicopatológico previo al momento de la realización del estudio, sin que de ello deba inferirse que esos antecedentes corresponden sólo al periodo previo al inicio de los síntomas motores. En la tabla 11 se detallan los antecedentes psiquiátricos comparándolos en función de la presencia o ausencia de fatiga.

Del total de la muestra, 4 (41.7%) pacientes recibieron el diagnóstico de Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad en la edad adulta. No había diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en la frecuencia de este diagnóstico ( $p= 0.386$ ). Aunque tampoco encontramos diferencias en el diagnóstico de este trastorno en la infancia, consideramos que los datos adolecen de poca fiabilidad puesto que se observó que muchos pacientes referían no recordar con precisión estos síntomas, con lo que las respuestas en algunos casos eran ambiguas y poco

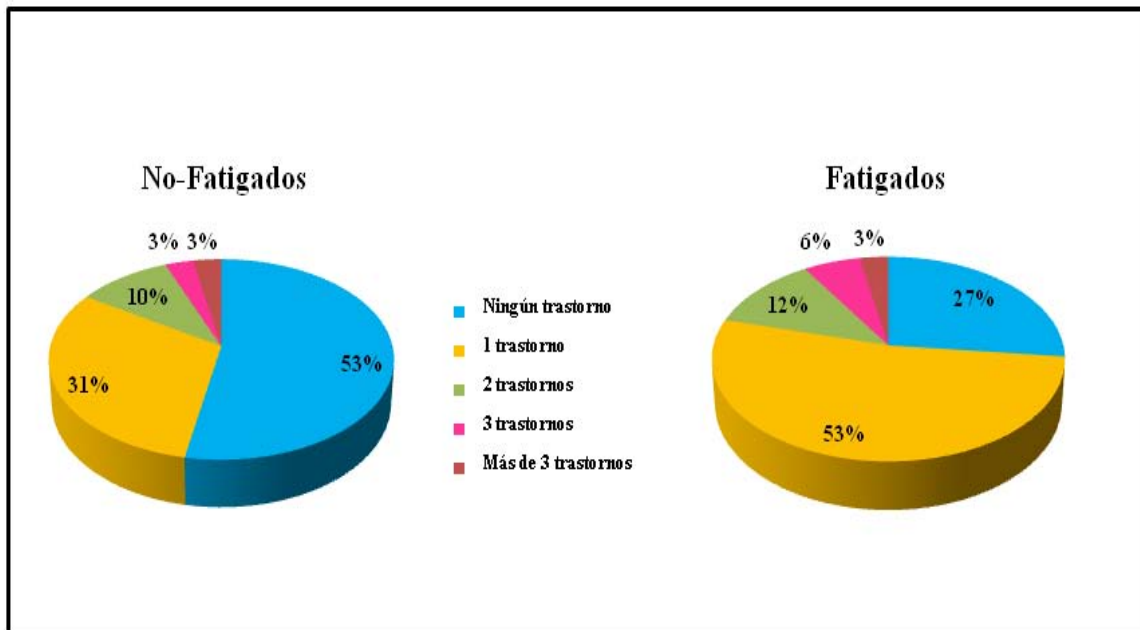
concluyentes. Se determinó el diagnóstico en la edad adulta, sólo en aquellos casos en que el diagnóstico en la infancia no ofrecía ninguna duda.

**TABLA 11:** Antecedentes psiquiátricos comparando los pacientes con y sin fatiga

	NO FATIGADOS (n= 34)	FATIGADOS (n= 62)	<i>d</i> Cohen	IC (95%)	<i>t</i>	<i>p</i>
<b>Trastornos depresivos:</b>						
Episodio único; <i>n</i> (%)	8 (23.5)	8 (12.4)	2.1	0.7 a 6.2	1.79	0.182
Recurrente; <i>n</i> (%)	2 (5.6)	7 (11.3)	0.5	0.1 a 2.5	0.76	0.485
Distimia; <i>n</i> (%)	0 (0.0)	1 (1.6)	-	-	0.55	1.000
<b>Trastornos de ansiedad:</b>						
Tr. Ansiedad generalizada; <i>n</i> (%)	8 (23.5)	8 (12.9)	2.1	0.7 a 6.2	1.79	0.182
Trastorno de angustia; <i>n</i> (%)	4 (11.8)	1 (1.6)	8.1	0.9 a 76.0	4.58	<b>0.052</b>
Agorafobia; <i>n</i> (%)	3 (8.8)	3 (4.8)	1.9	0.4 a 10.0	0.60	0.662
Trastorno de estrés postraumático; <i>n</i> (%)	2 (5.6)	6 (9.7)	0.6	0.1 a 3.1	0.41	0.708
<b>Trastornos por uso de sustancias:</b>						
Dependencia de nicotina; <i>n</i> (%)	14 (41.2)	28 (45.2)	0.9	0.4 a 2.0	0.14	0.707
<b>Trastornos del control de los impulsos:</b>						
Ludopatía; <i>n</i> (%)	5 (14.7)	1 (1.6)	10.5	1.2 a 94.2	6.42	<b>0.020</b>
Compra impulsiva; <i>n</i> (%)	1 (2.9)	0 (0.0)	-	-	1.84	0.354
Hipersexualidad; <i>n</i> (%)	2 (5.9)	0 (0.0)	-	-	3.73	0.123
Ingesta impulsiva; <i>n</i> (%)	0 (0.0)	4 (6.5)	-	-	2.29	0.130
Tricotilomanía; <i>n</i> (%)	0 (0.0)	1 (1.6)	-	-	0.554	1.000

Tras la corrección de Benjamini-Hochberg,  $P_m=0.027$

En cuanto al número de antecedentes psicopatológicos, los pacientes con fatiga reportaban haber presentado un mayor número de trastornos psicopatológicos diferentes en el pasado [fatigados 1.06 (*DE*: 0.95) vs. no fatigados 0.76 (*DE*: 1.11);  $U=796.5$ ;  $p=0.051$ ]. En la figura 18 se representa el número de trastornos en el pasado considerando la presencia o ausencia de fatiga. Puede observarse que los pacientes con fatiga, tenían más frecuentemente el antecedente de un trastorno psicopatológico.



**FIGURA 18:** Número de antecedentes psicopatológicos, comparando pacientes con y sin fatiga.

### 5.2.2.- SINTOMAS PSICOPATOLÓGICOS

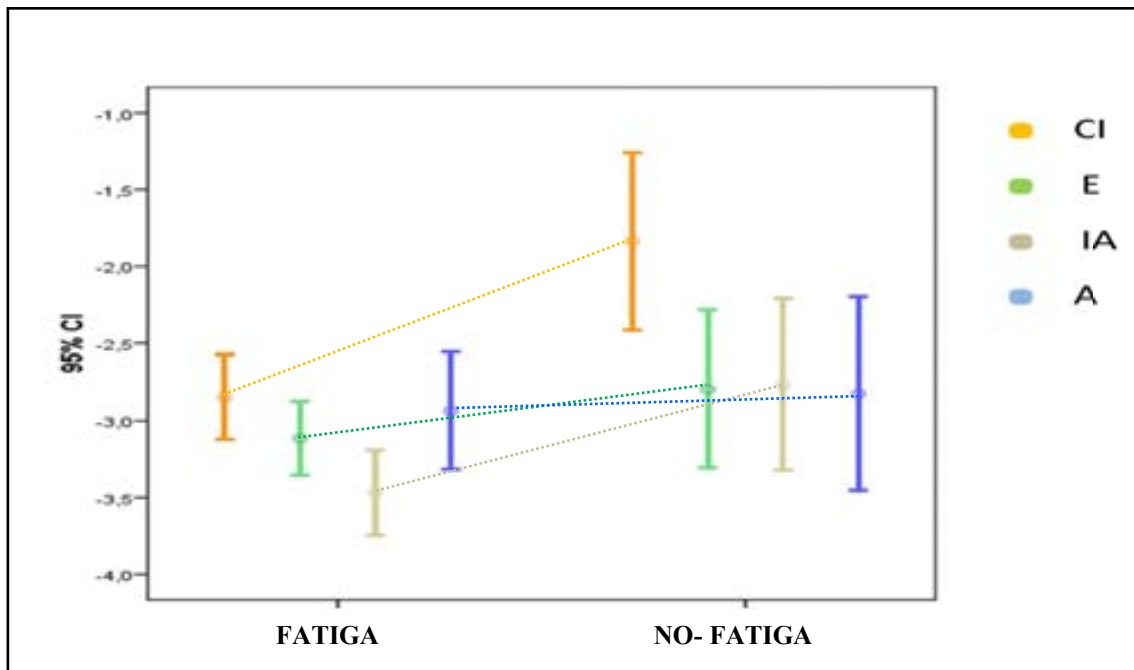
En el análisis bivariante los pacientes con fatiga tenían más sintomatología depresiva, ansiosa y apática en el momento de la valoración que los pacientes sin fatiga, tal y como queda expuesto en la tabla 12.

De los dominios sintomáticos de la apatía (subescalas de la LARS) los que se relacionaban más frecuentemente con la presencia de fatiga eran una menor curiosidad intelectual y una menor iniciación de la acción (figura 19).

**TABLA 12:** Síntomas psicopatológicos en el momento de la valoración comparándolos entre pacientes con y sin fatiga

	FATIGADOS (n= 34)	NO FATIGADOS (n= 62)	<i>d</i> Cohen	IC (95%)	<i>t</i>	<i>p</i>
HAM-D, <i>m (DE)</i>	9.1 (7.3)	4.1 (3.7)	0.86	2.3 a 7.7	3.7	<b>0.001</b>
STAI-Estado, <i>m (DE)</i>	21.5 (13.3)	15.2 (10.8)	0.52	1.4 a 11.3	2.6	<b>0.012</b>
STAI-Rasgo, <i>m (DE)</i>	26.3 (10.3)	15.3 (9.9)	1.09	6.8 a 15.3	5.1	<b>&lt;0.001</b>
BIS-11, <i>m (DE)</i>	40.5 (11.2)	38.4 (13.8)	0.17	-3.4 a 7.6	0.8	0.454
LARS, <i>m (DE)</i>	-21.3 (12.1)	-27.5 (7.6)	0.61	1.6 a 10.8	2.7	<b>0.009</b>
CI, <i>m (DE)</i>	-1.8 (1.7)	-2.9 (1.1)	0.77	0.4 a 1.6	3.2	<b>0.002</b>
E, <i>m (DE)</i>	-2.8 (1.5)	-3.1 (0.9)	0.24	-0.2 a 0.9	1.1	0.257
IA, <i>m (DE)</i>	-2.8 (1.6)	-3.5 (1.2)	0.49	0.09 a 1.3	2.3	<b>0.025</b>
A, <i>m (DE)</i>	-2.8 (1.8)	-2.9 (1.5)	0.06	-0.6 a 0.8	0.3	0.746
SHAPS, <i>m (DE)</i>	10.9 (2.9)	12.2 (1.7)	0.54	-2.4 a -0.2	-2.3	0.030
SR, <i>m (DE)</i>	7.2 (4.3)	6.7 (3.6)	0.13	-1.1 a 2.2	0.6	0.536
SC, <i>m (DE)</i>	12.9 (5.1)	11.6 (5.1)	0.25	-0.9 a 3.4	1.2	0.239

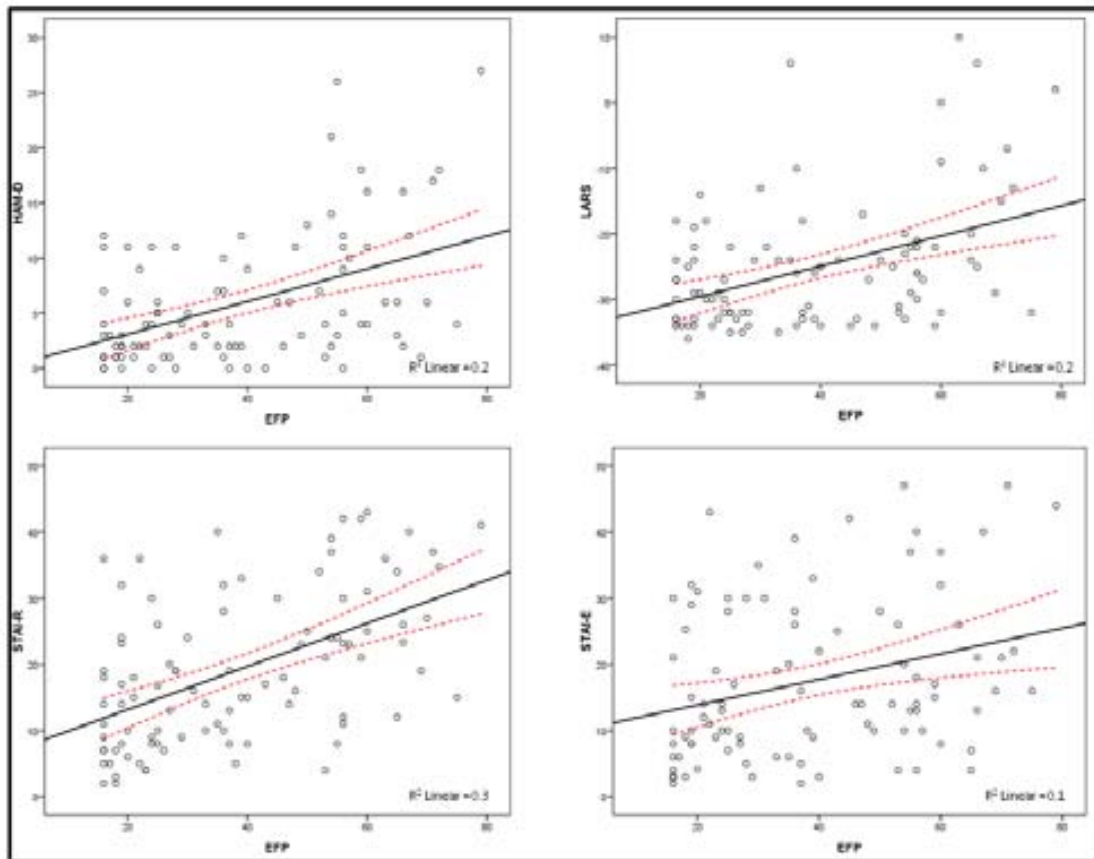
Tras la corrección de Benjamini-Hochberg,  $P_m=0.027$

**FIGURA 19:** Comparativa de los resultados medios con sus IC 95% de las cuatro subescalas de la LARS entre pacientes con y sin fatiga.

Para profundizar en el análisis de la relación entre la fatiga y la apatía, se clasificó a los pacientes en apáticos y no apáticos, considerando los resultados totales de la escala LARS. Del total de la muestra, 27 (28.1%) pacientes cumplía criterios de apatía. De los pacientes con apatía, 14 (51.9%) presentaban fatiga y de los pacientes sin apatía, 20 (29.0%) fueron clasificados como fatigados ( $\chi^2 = 4.44$ ;  $df=1$ ;  $p= 0.035$ ).

La presencia de insomnio se valoró de forma cualitativa a través de la realización de preguntas sistemáticas a los pacientes durante la entrevista clínica. Se consideró insomnio clínicamente significativo si el síntoma estaba presente más de 4 veces a la semana con una repercusión clínicamente significativa. No había diferencias significativas entre los dos grupos en la presencia de insomnio de conciliación [fatigados: 6 (17.6%) vs. no fatigados: 5 (8.1%);  $\chi^2 = 1.99$ ;  $df=1$ ;  $p= 0.189$ ], de insomnio de mantenimiento [fatigados: 5 (14.76%) vs. no fatigados: 4 (6.5%);  $\chi^2 = 1.76$ ;  $df=1$ ;  $p= 0.272$ ] o de tercera fase [fatigados: 4 (11.8%) vs. no fatigados: 10 (16.1%);  $\chi^2 = 0.33$ ;  $df=1$ ;  $p= 0.562$ ]. Tampoco había diferencias en la presencia de trastorno de conducta de la fase REM clínico [fatigados: 13 (38.2%) vs. no fatigados: 23 (37.1%);  $\chi^2 = 0.012$ ;  $df=1$ ;  $p= 0.912$ ].

En la figura 20 se representan las rectas de regresión entre las puntuaciones de diferentes escalas y el resultado de la PFS. Se observa una tendencia a que a mayor sintomatología depresiva, ansiosa o apatía, mayor gravedad de la fatiga, evaluada con el EFP.



**FIGURA 20:** Rectas de regresión entre la intensidad de la fatiga (EFP) y la sintomatología depresiva (HAM-D), ansiosa (STAI-R, STAI-E) y apatía (LARS).

### 5.2.3.- RELACIÓN ENTRE SÍNTOMAS PSICOPATOLÓGICOS Y FATIGA

En el modelo de regresión lineal se introdujeron aquellas variables psicopatológicas estadísticamente significativas en el análisis bivariante. Así, como variable dependiente se consideró la gravedad de la fatiga, evaluada con la EFP y, como independientes los resultados en las escalas LARS-IA, LARS-CI, STAI-Rasgo, STAI-Estado y HAM-D. El modelo final seleccionado incluía las variables HAM-D, LARS-CI y STAI-Rasgo ( $R^2 = 0.37$ ;  $F = 17.75$ ;  $p < 0.001$ ) (tabla 13).

**TABLA 13:** Modelo de regresión lineal entre diferentes variables psicopatológicas y la gravedad de la fatiga

<b>VARIABLES</b>	<b><i>b</i> (SE)</b>	<b><math>\beta</math></b>	<b><i>t</i></b>	<b><i>p</i></b>	<b>IC (95%)</b>
LARS-CI	3.35 (1.23)	0.26	2.72	<b>0.008</b>	0.91 a 5.80
STAI-Rasgo	0.46 (1.18)	0.29	2.60	<b>0.011</b>	0.11 a 0.81
HAM-D	0.66 (0.33)	0.21	1.99	<b>0.050</b>	0.001 a 1.31



### 5.3.- OBJETIVO NÚMERO 3: Resultados del IGT

#### 5.3.1.- RESULTADOS DE LAS PRUEBAS NEUROPSICOLÓGICAS

**TABLA 14:** Resultados de las pruebas neuropsicológicas, comparándolos entre pacientes con y sin fatiga

	FATIGADOS (n= 34)	NO FATIGADOS (n= 62)	<i>d</i> Cohen	IC (95%)	<i>t</i>	<i>p</i>
STROOP-1	85.1 (24.0)	88.1 (18.1)	0.14	-11.9 a 5.8	0.7	0.500
STROOP-2	53.1 (15.4)	58.0 (13.0)	0.34	-11.0 a 1.1	-1.6	0.107
STROOP-3	32.1 (11.5)	32.1 (10.4)	0.00	-4.6 a 4.8	0.03	0.973
STROOP-4	26.2 (9.0)	27.1 (11.0)	0.09	-5.5 a 3.7	-0.5	0.697
E-STROOP-3	1.6 (1.5)	2.1 (2.0)	0.28	-1.3 a 0.3	-1.3	0.187
E-STROOP-4	1.7 (1.3)	2.2 (2.1)	0.30	-1.3 a 0.4	-1.0	0.315
TMT-A	89.7 (106.8)	61.9 (30.5)	0.35	-10.7 a 65.8	1.5	0.146
TMT-B	210.0 (138.9)	198.5 (140.5)	0.08	-50.6 a 74.0	0.4	0.712
TL-TT	467.4 (210.9)	419.5 (172.0)	0.25	-32.2 a 127.8	1.2	0.238
TL-TI	56.7 (31.7)	51.0 (25.9)	0.20	-6.2 a 17.9	1.0	0.339
TL-RC	3.0 (1.8)	3.5 (1.9)	0.27	-1.3 a 0.3	-1.1	0.257
TL-EE	2.0 (2.3)	1.5 (1.7)	0.25	-0.3 a 1.3	1.2	0.239
TL-VT	2.4 (2.3)	2.0 (1.9)	0.19	-0.6 a 1.3	0.8	0.423

Tras la corrección de Benjamini-Hochberg,  $P_m=0.027$

Los resultados de las pruebas neuropsicológicas de evaluación del córtex prefrontal dorsolateral se resumen en la tabla 14. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con y sin fatiga en ninguna de las pruebas evaluadas. Tampoco había diferencias estadísticamente significativas en el subtest de vocabulario de la escala de Wechsler [fatigados 38.79 (*DE*: 8.45) vs. no fatigados 42.55 (*DE*: 8.68);  $t = -2.08$ ;  $df = 96$ ;  $dm = -3.81$ ;  $p = 0.062$ ] ni en el MMSE [fatigados 28.74 (*DE*: 1.19) vs. no fatigados 28.85 (*DE*: 1.12);  $t = -0.48$ ;  $df = 96$ ;  $dm = -0.12$ ;  $p = 0.634$ ].

### 5.3.2.- INFLUENCIA DE DIFERENTES VARIABLES EN LA REALIZACIÓN DEL IGT

#### 5.3.2.1.- CORRELACIÓN ENTRE EL IGT Y DIFERENTES VARIABLES NEUROPSICOLÓGICAS Y CLÍNICAS

**TABLA 15:** Coeficientes de correlación entre las diferentes pruebas neuropsicológicas y gravedad de los síntomas motores con la puntuación total del IGT

Resultados IGT:		FATIGADOS (n= 34)			NO FATIGADOS (n= 62)		
		Total	Fase de aprendizaje	Fase ejecución	Total	Fase de aprendizaje	Fase ejecución
PRUEBAS NEUROPSICOLÓGICAS	STROOP -1	-0.06	-0.03	-0.06	0.11	0.18	0.06
	STROOP -2	-0.06	-0.03	-0.06	0.24	0.31*	0.17
	STROOP -3	0.01	-0.07	0.07	0.24	0.17	0.23
	STROOP -4	-0.07	-0.22	0.07	0.20	0.17	0.18
	TMT-A	0.39*	0.28	0.33	-0.19	-0.09	-0.20
	TMT-B	0.12	0.31	-0.07	-0.24	-0.28*	-0.18
	TL-TM	0.13	0.07	0.12	-0.34**	-0.29*	-0.31*
	TL-TT	0.37*	0.34	0.26	-0.28*	-0.19	-0.28*
	TL-TI	0.36*	0.29	0.28	-0.24	-0.09	-0.10
	TL-EE	0.14	0.23	0.03	-0.03	0.03	-0.05
TL-VT	0.33	0.25	0.26	-0.24	-0.18	-0.23	
DATOS CLÍNICOS	UPDRS-III	0.23	0.19	0.18	-0.09	-0.10	-0.11
	HY	-0.21	0.19	0.25	-0.09	-0.17	-0.04
	MMSE	0.28	-0.25	-0.11	0.15	0.10	0.16

\* $p < 0.05$

\*\*  $p < 0.01$

En general, no se observó ningún patrón claro de correlación entre las pruebas neuropsicológicas administradas y los resultados del IGT en ninguno de los dos grupos (tabla 15):

- El número de movimientos en la Torre de Londres (TL-TM), correlacionaba con los resultados totales del IGT ( $p = 0.008$ ), con los resultados de la fase de aprendizaje ( $p = 0.026$ ) y con los de la fase de ejecución ( $p = 0.015$ ) en la

muestra de pacientes sin fatiga. El tiempo total de ejecución de la Torre de Londres (TL-TT) correlacionaba con la puntuación total del IGT en los pacientes con fatiga ( $p= 0.033$ ) y sin fatiga ( $p= 0.029$ ) y con los resultados de la fase de ejecución del IGT en los pacientes sin fatiga ( $p= 0.031$ ). El tiempo inicial de ejecución de la Torre de Londres sólo correlacionada con los resultados totales del IGT en los pacientes con fatiga ( $p= 0.038$ ).

- El TMT-A correlacionaba con los resultados totales del IGT en los pacientes con fatiga ( $p= 0.022$ ) y el TMT-B con la fase de aprendizaje del IGT en los pacientes sin fatiga ( $p= 0.030$ ).
- El STROOP-2 con los resultados de la fase de aprendizaje del IGT en los pacientes sin fatiga ( $p= 0.013$ ).

No había relación estadísticamente significativa entre las características motoras y la realización del IGT. Tampoco se observó correlación entre la dosis equivalente de dopamina y la realización del IGT ( $r=-0.01$ ;  $p=0.922$ )

#### 5.3.2.2.- EDAD Y VARIABLES PSICOPATOLÓGICAS RELACIONADAS CON LA EJECUCIÓN DEL IGT

En el modelo de regresión lineal se introdujeron las siguientes variables psicopatológicas: HAM-Depresión, la puntuación total de la LARS, la puntuación total de la BIS-11, STAI-Rasgo, STAI- Estado, la SC y la edad. El modelo final seleccionado incluía los síntomas ansiedad (STAI-Rasgo), apatía (LARS), impulsividad (BIS-11) y sensibilidad al castigo (SC), ( $R^2= 0.10$ ;  $F= 2.37$ ;  $p=0.05$ ) (tabla 16).

**TABLA 16:** Análisis de regresión lineal entre diferentes variables psicopatológicas y la puntuación total en el IGT

VARIABLES	<i>b</i> (SE)	$\beta$	<i>t</i>	<i>p</i>	IC (95%)
STAI-R	0.44 (0.21)	0.26	2.13	<b>0.036</b>	-0.03 a 0.85
BIS-11	0.33 (0.18)	0.22	1.84	0.069	-0.03 a 0.69
LARS	-0.40 (0.23)	-0.21	-1.71	0.092	-0.87 a 0.07
SC	-0.79 (0.42)	-0.21	-1.86	0.066	-1.63 a 0.05

### 5.3.2.3.- INFLUENCIA DE LOS ANTECEDENTES PSIQUIÁTRICOS EN LA REALIZACIÓN DEL IGT

Se realizó un análisis de regresión lineal introduciendo como variables independientes la presencia en el pasado de las siguientes categorías diagnósticas: trastorno depresivo, trastorno de ansiedad, trastorno del control de los impulsos, dependencia de nicotina. La variable dependiente fue la puntuación total en el IGT.

El modelo final seleccionado incluía el antecedente de algún trastorno de ansiedad ( $p=0.065$ ) pero no resultaba significativo ( $R^2=0.04$ ;  $F=3.48$ ;  $p=0.065$ ).

### 5.3.3.- RESULTADOS DEL IGT

#### 5.3.3.1- VARIABLES DE CONFUSIÓN EN LA RELACIÓN ENTRE LA GRAVEDAD DE LA FATIGA Y LA PUNTUACIÓN TOTAL DEL IGT

En la relación entre la gravedad de la fatiga (EFP) y la puntuación total del IGT, cumplían criterios de confusión la impulsividad (BIS-11), la ansiedad (STAI-Rasgo) y la dimensión Autoconsciencia de la LARS (A) (tabla 17).

**TABLA 17:** Estudio de las variables de confusión en los resultados del IGT (Tabla A evalúa los coeficientes de correlación; Tabla B presenta el cambio en el coeficiente de regresión con las variables seleccionadas)

<b>TABLA A</b>	<b><i>r</i></b>	<b><i>p</i></b>
SHAPS	-0.01	0.969
HAM-D	0.03	0.801
STAI-R	0.18	0.088
STAI-E	0.10	0.356
LARS-CI	-0.06	0.568
LARS-E	0.04	0.679
LARS-IA	-0.05	0.646
LARS-A	0.14	0.178
BIS-11	0.15	0.135
SR	0.08	0.446
SC	-0.07	0.588
HAM-D	0.03	0.801
MMSE	0.06	0.586
Edad	-0.06	0.560
HY	-0.02	0.832
UPDRS-III	-0.04	0.686

<b>TABLA B</b>	<b><i>b</i></b>	<b>(SE)</b>	<b><i>p</i></b>
EFP	-0.12	(0.11)	0.276
EFP corregida por:			
BIS-11	-0.15	(0.11)	0.163
STAI-R	-0.30	(0.12)	0.02
LARS-A	-0.14	(0.11)	0.19

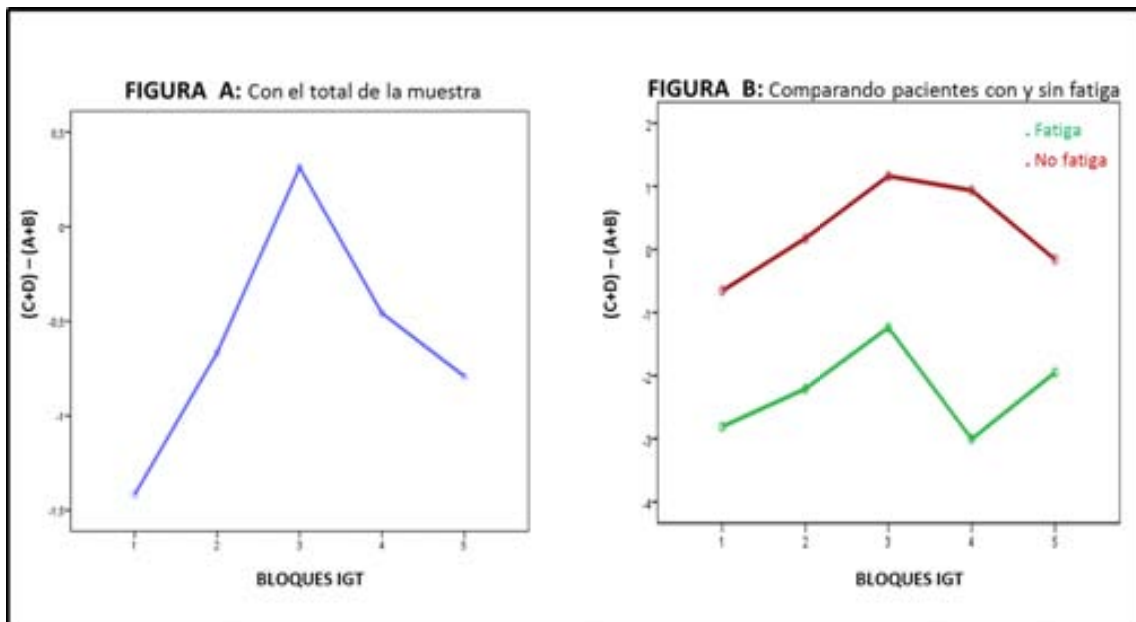
### 5.3.3.2- RESULTADOS DEL IGT COMPARANDO PACIENTES CON Y SIN FATIGA

Considerando el conjunto de la muestra, se analizaron los resultados de los diferentes bloques del IGT con el ANOVA con medidas repetidas. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la ejecución de cada uno de los bloques [ $F_{(43.2, 23.8)} = 1.81$ ;  $p = 1.39$ ]. La evolución de los resultados de los mismos seguía una tendencia cuadrática [ $F_{(105.2, 18.8)} = 5.59$ ;  $p = 0.02$ ] (figura 20).

Posteriormente se realizó un ANOVA con medidas repetidas considerando como factor inter-sujetos la presencia de fatiga (fatigados vs. no fatigados) y como factor intra-sujetos, los resultados de los cinco bloques del IGT. No había diferencias

estadísticamente significativas en los resultados en el IGT entre los dos grupos determinados por la presencia de fatiga [ $F_{(1, 94)} = 3.40$ ;  $p = 0.068$ ], tanto en la evolución de los resultados de los cinco bloques [ $F_{(3,4, 325.9)} = 1.49$ ;  $p = 0.206$ ] como en la interacción entre el IGT con la presencia de fatiga [ $F_{(3,4, 325.9)} = 0.17$ ;  $p = 0.939$ ].

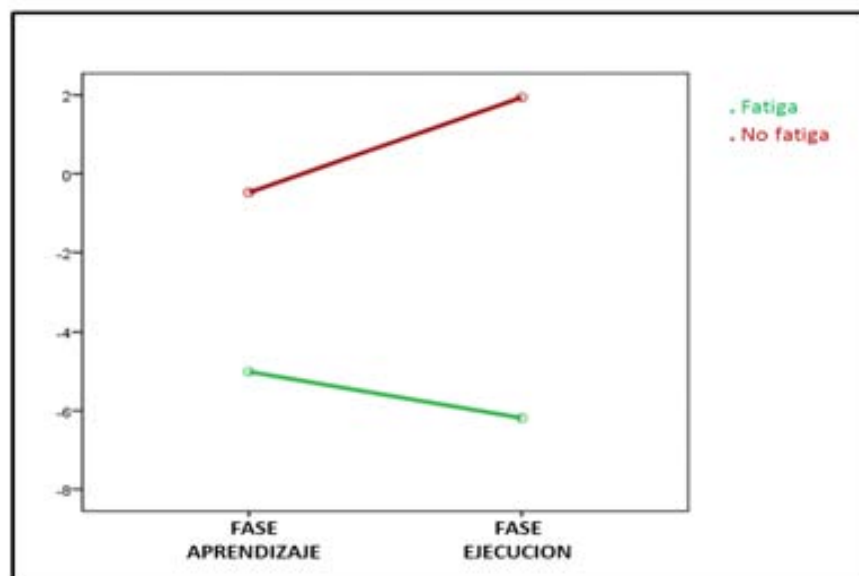
Posteriormente, se realizó un ANCOVA introduciendo como covariables la BIS-11, la STAI-Rasgo y la dimensión de Autoconsciencia de la LARS (LARS-A). Al controlar por estas variables, se observó un efecto significativo de la fatiga [ $F_{(1,94)} = 8.62$ ;  $p = 0.004$ ]. No había diferencias estadísticamente significativas en la evolución de los resultados de los diferentes bloques IGT entre los dos grupos determinados por la presencia de fatiga [ $F_{(3,4, 316.2)} = 1.80$ ;  $p = 0.138$ ] ni en la interacción entre el IGT y la presencia de fatiga [ $F_{(3,4, 316.2)} = 0.67$ ;  $p = 0.591$ ]. La ansiedad estado (STAI-R) era la única covariable con una relación estadísticamente significativa con la ejecución del IGT [ $F_{(1,91)} = 9.22$ ;  $p = 0.022$ ] (figura 21).



**FIGURA 21:** Resultados obtenidos en los cinco bloques del IGT representados para el total de la muestra (Figura A) y comparándolos entre pacientes con y sin fatiga ajustados por factores de confusión (Figura B).

### 5.3.3.3- RESULTADOS DEL IGT COMPARANDO PACIENTES CON Y SIN FATIGA CONSIDERANDO LAS DIFERENTES FASES DE EJECUCIÓN

Para ello se realizó un ANOVA con medidas repetidas considerando como factor intra-sujeto la fase (aprendizaje respecto ejecución) y como factor inter-sujetos la presencia de fatiga. Los resultados no mostraron diferencias significativas en la variable fase [ $F_{(1,94)} = 0.33$ ;  $p = 0.568$ ], en la interacción entre la fase y la presencia de fatiga [ $F_{(1,94)} = 0.76$ ;  $p = 0.387$ ], ni en la variable fatiga [ $F_{(1,94)} = 3.40$ ;  $p = 0.068$ ]. Al controlar el análisis por las variables BIS-11, STAI-R y LARS-A (mediante un ANCOVA), se observaron diferencias estadísticamente significativas en la variable fatiga [ $F_{(1,91)} = 8.61$ ;  $p = 0.004$ ]. No hubo diferencias estadísticamente significativas en la variable fase [ $F_{(1,91)} = 0.01$ ;  $p = 0.980$ ] ni en la interacción entre la fase y la presencia de fatiga [ $F_{(1,91)} = 2.13$ ;  $p = 0.148$ ]. La única covariable con una relación estadísticamente significativa con la fase fue la STAI-R [ $F_{(1,91)} = 5.42$ ;  $p = 0.022$ ] (figura 22).



**FIGURA 22:** Resultados del IGT [(C+D)-(A+B)] en la fase de aprendizaje (bloques 1 y 2) y en la fase de ejecución (bloques 3, 4, 5), comparando los resultados entre pacientes con y sin fatiga.

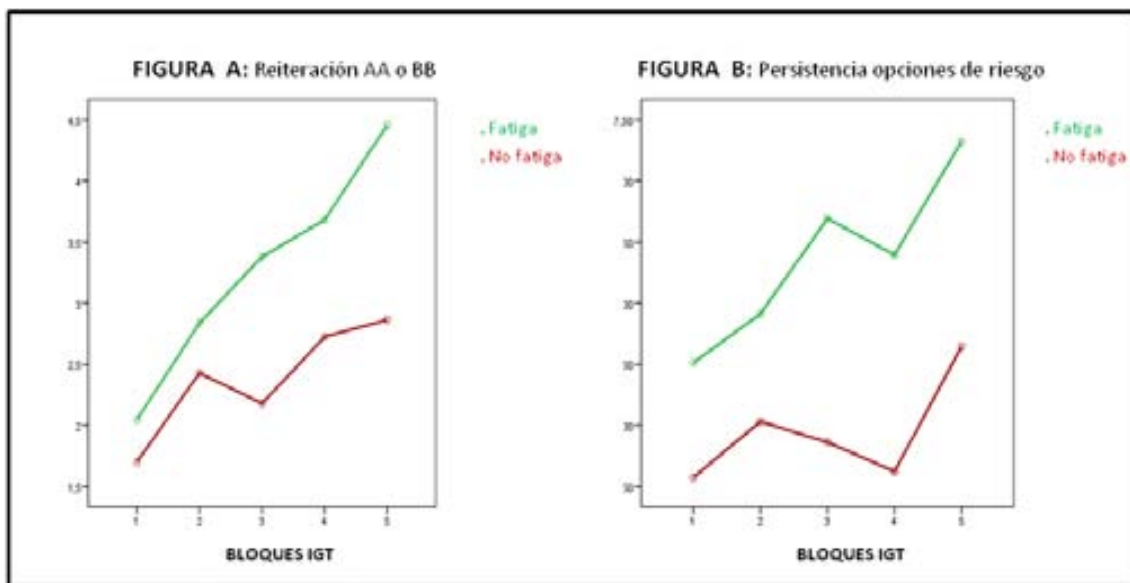
El análisis de la perseverancia en la elección de cartas desfavorables en el IGT se realizó en dos fases: inicialmente se valoró la reiteración en la elección de la carta A o B (AA o BB) y posteriormente la persistencia en una decisión de riesgo (AA o BB o AB o BA).

Para el análisis de la reiteración de la elección de la carta A o B se utilizó un ANOVA considerando como factor intra-sujeto el número de reiteraciones en cada bloque y como factor inter-sujetos la presencia de fatiga. Se observaron diferencias estadísticamente significativas en los diferentes bloques [ $F_{(3,12, 293.1)} = 5.35; p= 0.001$ ]. No fueron estadísticamente significativas la interacción entre fatiga y bloque del IGT [ $F_{(3,12, 293.1)} = 0.60; p= 0.623$ ] ni la fatiga [ $F_{(1,94)} = 0.28; p= 0.601$ ]. Posteriormente, se utilizó un ANCOVA utilizando como covariables la BIS-11, STAI-Rasgo y LARS-A. En este análisis no hubo diferencias estadísticamente significativas ni en la ejecución de los bloques [ $F_{(3,16,287.5)} = 1.42; p= 0.234$ ], ni en la interacción entre bloque y fatiga [ $F_{(3,16,287.5)} = 1.77; p= 0.521$ ]. Aunque había una tendencia a presentar una mayor perseveración por parte de los pacientes con fatiga, ésta no alcanzó la significación estadística [ $F_{(1,91)} = 3,32; p= 0.072$ ]. La STAI-Rasgo fue la única variable que mantenía una relación estadísticamente significativa [ $F_{(1,91)} = 7.51; p= 0.007$ ] (figura 23A).

Como se ha mencionado, en el ANOVA para analizar la persistencia en la elección de cartas de riesgo, se consideró como factor intra-sujeto el número de reiteraciones (AA, BB, AB o BA) en cada bloque y como factor inter-sujetos la presencia de fatiga. Se observaron diferencias estadísticamente significativas en los diferentes bloques [ $F_{(3,25, 306.2)} = 5.35; p= 0.001$ ]. No fueron estadísticamente significativas la interacción entre fatiga y bloque del IGT [ $F_{(3,25, 306.2)} = 0.23; p= 0.892$ ] ni la fatiga [ $F_{(1,94)} = 1.38; p= 0.243$ ]. Posteriormente, se utilizó un ANCOVA utilizando

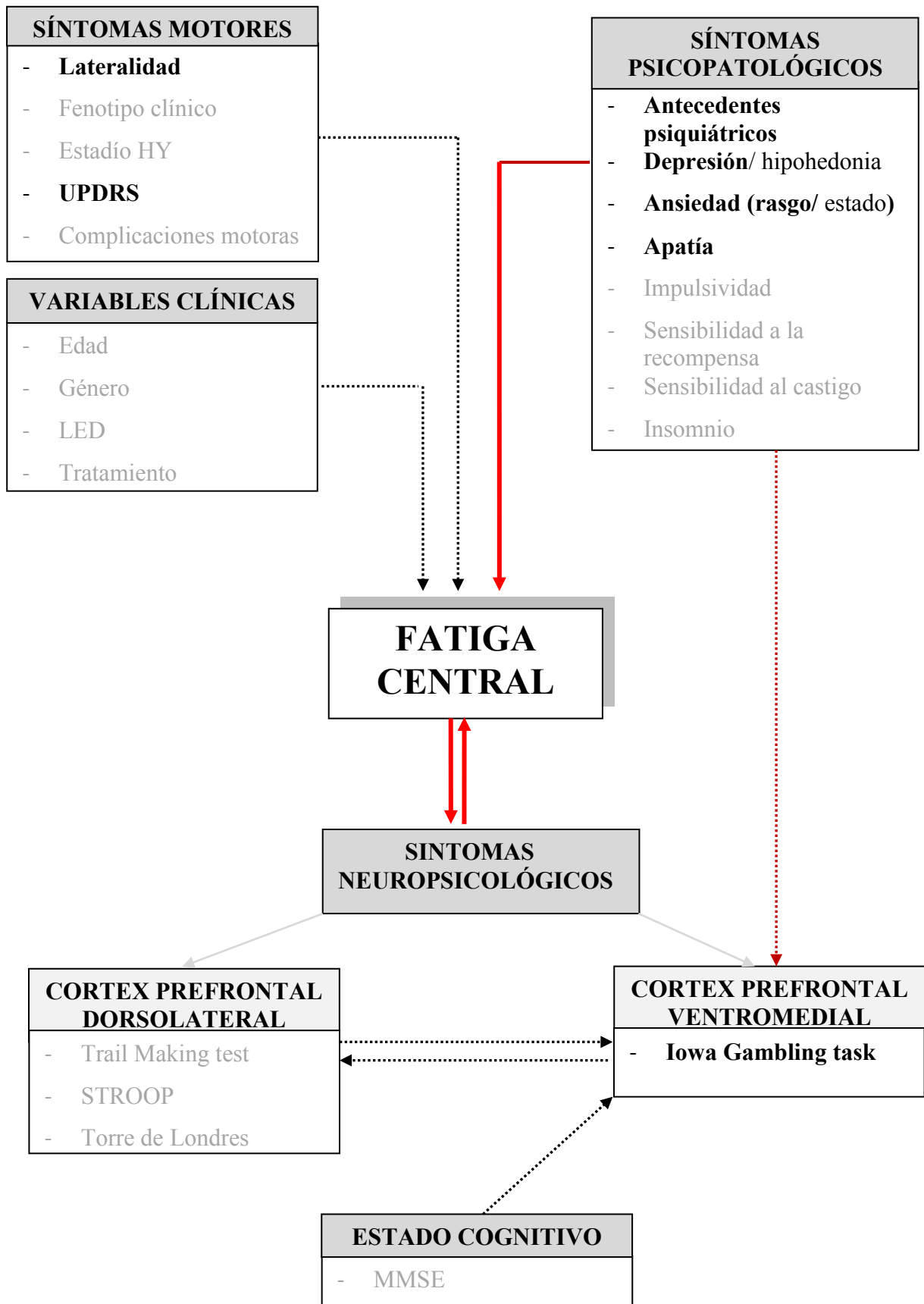


como covariables la BIS-11, STAI-Rasgo y LARS-A. Se observaron diferencias estadísticamente significativas en la variable fatiga [ $F_{(1,91)} = 7.04$ ;  $p = 0.009$ ]. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes bloques [ $F_{(3,3,299.5)} = 1.43$ ;  $p = 0.233$ ] ni en la interacción entre el IGT y la presencia de fatiga [ $F_{(3,3,299.5)} = 0.48$ ;  $p = 0.716$ ]. La única covariable con una relación estadísticamente significativa con la fase fue la STAI-R [ $F_{(1,91)} = 9.14$ ;  $p = 0.003$ ] (figura 23B).



**FIGURA 23:** Comparación de los resultados de persistencia en elecciones de riesgo entre pacientes con y sin fatiga. En la figura A se muestra el número de veces que el paciente escoge dos veces de forma consecutiva la carta A o B y en la figura B se muestra el número de veces que el paciente escoge dos veces consecutivas alguna carta de riesgo (AA, BB, AB, BA). Los resultados están expresados para cada bloque del IGT en el eje de abcisas y en el eje de ordenadas se representa el resultado [(C+D)-(A+B)].

**Esquema 1:** Resumen de los resultados obtenidos. En rojo y negro se señalan las relaciones significativas



## 6. Discusión

## **6.- DISCUSIÓN**

### **6.1.- PREVALENCIA DE FATIGA Y CORRELATOS MOTORES**

Los resultados de este estudio sugieren que la presencia de fatiga es frecuente en la EP y se relaciona con una notable afectación en las actividades de la vida diaria (Miwa y Miwa, 2011). Además, un porcentaje elevado de pacientes la define como uno de sus peores síntomas.

La frecuencia encontrada de fatiga en el presente estudio es congruente con los datos señalados en publicaciones previas. Así mismo, de forma consistente con la literatura previa, no se encontró relación entre la presencia de fatiga y la duración de la enfermedad, el fenotipo clínico y la dosis equivalente de dopamina (Beiske, 2010; Hoff, 1997; Karlsen, 1999). Además, tampoco se observó relación entre una mayor gravedad de la sintomatología motora (evaluada con la UPDRS III y estadio de HY) y la intensidad de la fatiga; al contrario, los datos indicaban que la relación entre estas dos variables era débil e inversa. El conjunto de estas observaciones sugiere que los cambios neurobiológicos subyacentes a la fatiga podrían ser diferentes a los relacionados con la afectación motora.

La relación observada entre la presencia de fatiga y la afectación motora predominante en el hemisferio izquierdo no se ha descrito previamente. No obstante, es bien conocida la tendencia a la asimetría en la presentación de los síntomas motores en los estadios iniciales de la EP. De hecho, se considera que más de la mitad de los pacientes presentan la enfermedad con un predominio unilateral. Este dato puede incluso servir para diferenciar a la EP de otros trastornos del movimiento de origen

neurodegenerativo, como la atrofia multisistema, la parálisis supranuclear progresiva y la demencia de Cuerpos de Lewy, en las que generalmente los síntomas son simétricos (Djaldetti et al., 2006). El predominio unilateral de los síntomas aparece como consecuencia de una mayor afectación neuronal del hemisferio contralateral. Se ha descrito que la asimetría afecta principalmente a los transportadores presinápticos tanto del caudado como del putamen, mientras que los receptores postsinápticos presentan una menor asimetría en su afectación (Kumar et al., 2003). Aunque la asimetría de la clínica motora es la más conocida y objetivable, también hay algunos datos que sugieren la existencia de asimetrías en los síntomas no-motore. Por ejemplo, el dolor en las extremidades suele ser asimétrico y frecuentemente aparece en el lado más afectado a nivel motor (Ford, 1998). El umbral del dolor también suele ser inferior en el hemicuerpo más afecto (Djaldetti et al., 2004) y las arrugas en las yemas de los dedos, las cuales aumentan como reflejo de la afectación del sistema nervioso autónomo, también suelen estar aumentadas en el lado más afecto (Djaldetti et al., 2001). Por otro lado, los datos bibliográficos analizados nos indican que no se han publicado estudios analizando la relación específica entre la aparición de fatiga en la EP y la lateralidad de los síntomas motores o si su presencia se relaciona con una afectación asimétrica de vías no dopaminérgicas. Sólo en el estudio de Cubo y colaboradores, los autores señalan que no habría relación entre la lateralidad motora y las presencia o gravedad de los síntomas no-motore, excepto en el caso de la apatía que era menos frecuente en los pacientes con un predominio izquierdo de los síntomas motores (Cubo et al., 2012; Cubo et al., 2010). Sin embargo, nuestros resultados sugieren que los pacientes con fatiga tendrían una mayor afectación neuronal en el hemisferio derecho. Considerando que los pacientes con fatiga también presentaban más síntomas psicopatológicos, especialmente ansiedad y depresión, la mayor afectación del hemisferio derecho sería congruente con la

consideración de que éste hemisferio podría tener papel principal en el procesamiento emocional (Mandal et al., 1996). Este dato también es consistente con el estudio de Fleminger en el que observó que los pacientes con más síntomas ansiosos y depresivos tenían una afectación motora de predominio izquierdo (Fleminger, 1991). Sin embargo, esta observación está en contradicción con otros estudios en los que se observa que la sintomatología depresiva en pacientes sin EP es más frecuente en aquellos pacientes con cambios en el estriado izquierdo (Steffens et al., 1998). La falta de consistencia entre estos datos, llevaría a considerar que debieran realizarse más estudios para poder determinar la importancia diferencial de cada uno de los hemisferios en la aparición de la sintomatología no-motora en la EP.

Algunos autores han descrito que la dominancia del paciente se correlaciona fuertemente con el lado más afecto a nivel motor (van der Hoorn et al., 2012). El hecho de que en nuestro estudio no encontremos diferencias estadísticamente significativas en la dominancia entre los pacientes con y sin fatiga puede ser una consecuencia de la falta de potencia estadística, derivada de la presencia de pocos pacientes zurdos en la muestra.

En el presente estudio, de forma similar a los publicados previamente, tampoco se observó relación entre la edad media de los pacientes y la presencia de fatiga. Este dato apoya el carácter primario de la fatiga y refuerza la independencia del concepto de fatiga central respecto al de fatigabilidad, siendo la fatigabilidad un síntoma más relacionado con la fuerza muscular y la capacidad cardiopulmonar y, por consiguiente, asociada a la edad.

En este estudio no se encontraron diferencias de género entre los pacientes con y sin fatiga. Hasta el momento, las diferencias de género en la aparición de los síntomas de los pacientes con EP son poco conocidas, especialmente en el caso de los síntomas no-motores. Lyons y colaboradores realizaron un estudio con una muestra amplia de 315 pacientes en la que observaron que al progresar la enfermedad los hombres presentaban más discapacidad motora, mientras que las mujeres tenían más discinesias (Lyons et al., 1998). Otro estudio posterior describió más problemas de escritura, de destreza, marcha, habla y salivación en hombres (Scott et al., 2000). También se ha sugerido que los hombres presentan más inestabilidad y las mujeres más rigidez (Baba et al., 2005). Además, se ha descrito un fenotipo más benigno y con más predominio tremórico en las mujeres (Haaxma et al., 2007). Todos estos estudios hacen referencia a los síntomas motores. Como se ha comentado, existen pocos datos en referencia a los síntomas no-motores. En un estudio reciente, se ha descrito que las mujeres presentan más problemas de insomnio, fatiga, trastornos del ánimo y apatía (Martinez-Martin et al., 2012). Sin embargo, los pocos datos existentes en la literatura no son homogéneos. Por ejemplo, Scott y colaboradores señalaron que los hombres presentaban menor iniciativa y las mujeres más problemas de insomnio y fatiga. Por consiguiente, se puede afirmar que no existen en la actualidad datos concluyentes de la existencia de diferencias de género en la presentación de los síntomas no-motores en la EP.

## **6.2.- RELACIÓN ENTRE FATIGA Y PSICOPATOLOGÍA**

La asociación entre la presencia de un antecedente psicopatológico y el posterior desarrollo de fatiga central es un aspecto muy poco estudiado en el contexto de la EP y no disponemos de estudios específicos que analicen este aspecto. Sin embargo, en el presente trabajo se observa una clara asociación, aunque se debe señalar que el estudio de la relación entre antecedentes psicopatológicos y presencia de fatiga central no constituye uno de los objetivos del mismo puesto que su carácter transversal resta capacidad de generalización a los resultados. Sin embargo, queremos enfatizar este hallazgo puesto que aunque la falta de bibliografía desarrollada en el contexto de la EP dificulta su interpretación, algunos estudios realizados en el marco de otras enfermedades han descrito este tipo de asociación. Por ejemplo, en el Síndrome de Fatiga Crónica se considera que uno de los factores favorecedores de la aparición del mismo podrían ser los antecedentes psiquiátricos, habiéndose señalado tanto los trastornos depresivos como el trastorno de estrés postraumático y el Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (Harvey et al., 2008; Saez-Francas et al., 2012). El mecanismo por el que estos trastornos podrían favorecer la posterior aparición del Síndrome de Fatiga Crónica es actualmente sólo una hipótesis, por lo que la interpretación de los resultados observados en este estudio debería ser todavía más cautelosa. Se ha observado que tras el padecimiento de un trastorno psicopatológico pueden desarrollarse algunos cambios en la estructura y función cerebral. Por ejemplo, tras un episodio depresivo pueden persistir diferentes anomalías cerebrales (disminución del tamaño del hipocampo, disminución de la sensibilidad de algunos receptores, etc) y cambios neurocognitivos (Campbell et al., 2004). Algunos estudios han analizado estos datos estableciendo una correlación entre el grado de afectación del hipocampo tras el



desarrollo de uno o varios episodios depresivos y el riesgo de desarrollar demencia en un futuro (Kessing y Andersen, 2004). Siguiendo un mismo hilo conceptual, aunque no existen estudios que lo evalúen, consideramos que estos cambios neuroanatómicos y funcionales también podrían ser el sustrato neurobiológico favorecedor de fatiga central, bajo diferentes condiciones sobreañadidas (Maeshima et al., 2012). Estudios posteriores deberían evaluar si los antecedentes psicopatológicos constituyen un factor de riesgo para el desarrollo de fatiga central en la EP y el mecanismo de dicha asociación.

### **6.2.1.- FATIGA Y APATÍA EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON**

La relación entre la presencia de fatiga y apatía en la EP ha sido poco estudiada y los datos de los que se dispone, proceden de estudios que no utilizan escalas específicas y validadas para valorar tanto la fatiga como la apatía. Sólo en el estudio de Miwa y colaboradores se utilizaron escalas validadas para ambos síntomas. En este estudio, los autores concluían que la presencia de fatiga se relaciona con una mayor apatía en la EP (Miwa y Miwa, 2011). Sin embargo, en ese trabajo no se analizaron de forma independiente las diferentes dimensiones que conforman el concepto de apatía. En el presente estudio se evaluó la relación entre la apatía y la fatiga utilizando la escala LARS. Esta escala ha sido validada en al EP y ofrece la ventaja de evaluar diferentes dimensiones conceptuales de apatía. Además, en un estudio reciente se ha sugerido que sus subescalas correlacionan satisfactoriamente con los dominios de la apatía descritos por Starkstein y Robert. Así, la curiosidad intelectual correlaciona fuertemente con las cogniciones y las conductas dirigidas a la acción, la iniciación de la acción correlaciona moderadamente con las conductas y la cogniciones dirigidas a la acción y la emoción correlaciona con la reactividad emocional (Drijgers et al., 2010). La dimensión

autoconsciencia de la escala LARS corresponde a un concepto más abstracto, denominado por Stuss como “apatía social” (Stuss, 2000).

Añadido a la existencia de pocos estudios que analicen directamente la relación entre la fatiga y la apatía, sorprende el hecho de que algunas de las escalas multidimensionales utilizadas para valorar la presencia de fatiga en la EP presentan al síntoma disminución de la motivación como un síntoma de fatiga. A nuestro entender, considerando las bases conceptuales de este síntoma, la falta de motivación también podría ser secundaria a la presencia de apatía, aunque esto no se menciona en la discusión de estos trabajos. Dentro de estos estudios destacan el de Havlikova, en el cual se describió que el 11% de una muestra de 150 pacientes con EP en los que se analizaba la presencia de fatiga, presentaban una disminución de la motivación. En esta misma línea, Hagell y Brundin indicaron que la falta de motivación era un factor predictor de la presencia de fatiga en la EP (Hagell y Brundin, 2009; Havlikova et al., 2008b).

Los resultados del presente trabajo sugieren que los diferentes dominios de la apatía se relacionan de forma diferenciada con la presencia de fatiga, siendo los más relacionados con la fatiga la curiosidad intelectual seguido de la iniciación de la acción. Así, los pacientes con una menor actividad y cognición dirigidas a la consecución de objetivos son también los que presentan más fatiga. Este resultado podría ser secundario a un sesgo de diagnóstico derivado del solapamiento sintomático entre la fatiga y la apatía. Por ejemplo, uno de los síntomas que se han incluido en el dominio perteneciente a la disminución de las conductas dirigidas a la consecución de objetivos es la falta de energía para realizar las actividades de la vida diaria. Sin embargo, en el presente estudio algunos síntomas de apatía no relacionados con la falta de energía,

también eran más frecuentes en los pacientes con fatiga. Así, la falta de interés en aprender cosas nuevas, la dependencia de los demás para iniciar acciones y la falta de preocupación por los problemas personales eran síntomas referidos frecuentemente por los pacientes con fatiga central y apatía y conceptualmente su presencia no es justificable exclusivamente por la fatiga central. La observación de este solapamiento sintomático parcial, llevaría a considerar que la relación descrita entre la fatiga central y la apatía en la EP, probablemente no pueda explicarse completamente por una confusión sintomática. Además, se ha observado que la presencia de fatiga central es más frecuente en los pacientes que también reciben el diagnóstico de apatía, hecho que lleva a pensar en la veracidad de esta observación más allá de una similitud clínica superficial.

Para comprender las causas de la asociación y solapamiento sintomático parcial entre apatía y fatiga habría que considerar posibles similitudes en sus mecanismos etiopatogénicos. La apatía es frecuente tras una lesión directa del córtex prefrontal y también aparece en las enfermedades que afectan a los ganglios de la base. Dado que los ganglios basales y el córtex prefrontal se conectan entre sí a través de diferentes vías, se ha sugerido que lesiones que afectan sus diferentes territorios generarían diferentes síntomas. En el contexto de la apatía, las alteraciones en la elaboración de planes y acciones (disminución de las conductas y pensamientos dirigidos a la acción) aparecerían como consecuencia de las alteraciones en el córtex prefrontal dorsolateral y el núcleo caudado. En cambio, la inhabilidad de asociar emociones con conductas e interpretar el contexto emocional que debe guiar a la acción (disminución de la respuesta emocional) aparecería tras la afectación del estriado ventral y del córtex prefrontal medial y orbital. Otras estructuras como el sistema límbico, el cíngulo y el

giro frontal inferior también podrían modular el funcionamiento de estos circuitos. Este modelo, en el que los circuitos entre los ganglios de la base y el córtex prefrontal constituyen la causa principal de la presencia de apatía, fue desarrollado por Levy.

Sin embargo, posteriormente se han publicado algunos estudios que ponen en duda esta mayor importancia jerárquica de la afectación prefrontal en la génesis de la apatía. En este sentido, Starkstein ha publicado recientemente un artículo de revisión en el que critica esta hipótesis basándose en otros modelos explicativos. En ellos, el córtex prefrontal y la neurotransmisión dopaminérgica tendrían un papel más limitado en la aparición de apatía (Starkstein, 2012). Este autor sugiere que, aunque en algunos estudios se ha descrito que el tratamiento con dopamina podría mejorar la apatía, también hay evidencias que indican que otros neurotransmisores podrían estar implicados en la génesis de este síntoma (Czernecki et al., 2002). Por ejemplo, Dujardin observó una asociación significativa entre la apatía y la cognición pero no correlación entre apatía y sintomatología motora, sugiriendo que otros neurotransmisores no dopaminérgicos podrían relacionarse con el síntoma (Dujardin et al., 2001). Siguiendo esta misma línea, en otro estudio posterior no se observó relación entre la dosis equivalente de dopamina y la presencia de apatía (Le Jeune et al., 2009). Adicionalmente, en un estudio publicado en el año 2010, Reijnders comparó la estructura cerebral entre pacientes con EP apáticos y pacientes con EP sin apatía. Observaron una correlación negativa entre los niveles de apatía y la densidad de materia gris en el giro precentral, giro parietal inferior, la ínsula, el giro frontal inferior y el cíngulo anterior. Sin embargo, no encontraron correlación entre los resultados de las diferentes escalas de la LARS y el patrón de atrofia cerebral (Reijnders et al., 2010). Estos resultados son congruentes con el mencionado estudio de Le Jeune en el que se

observó que una mayor puntuación en los cuestionarios de apatía se relacionaba con una disminución en el metabolismo de la glucosa en el cíngulo posterior bilateral, una estructura con gran importancia en el procesamiento del significado emocional de un estímulo (Le Jeune et al., 2009). De forma congruente con estos datos, Isella y colaboradores no observaron ninguna relación entre la atrofia fronto-temporal y la gravedad de la apatía, aunque se trata de un estudio con un tamaño muestral pequeño, hecho que podría condicionar los resultados (Isella et al., 2002).

El cíngulo, tanto anterior como posterior, es una estructura que hace de nexo entre diferentes núcleos y regiones cerebrales implicadas en la realización de conductas dirigidas a la consecución de objetivos. Se trata de una estructura con un papel principal en la conexión córtico-subcortical y una de sus principales características es el gran número de aferencias que recibe procedentes de diferentes estructuras cerebrales, incluyendo el lóbulo frontal y regiones que procesan aspectos sensoriales y vegetativos. El córtex cíngulo ha sido implicado en la depresión, en los problemas de atención y de procesamiento del refuerzo y forma parte de una red de control ejecutivo que trabaja en tándem con el córtex prefrontal, para garantizar la consecución de conductas dirigidas a objetivos (Robert et al., 2009). La implicación del giro frontal inferior y del cíngulo en la aparición de apatía se ha sugerido en estudios con pacientes diagnosticados de EP y también en otros estudios realizados con muestras de pacientes afectados de otras enfermedades, destacando la enfermedad de Alzheimer y la depresión (Lavretsky et al., 2007; Marshall et al., 2006). La observación de su posible implicación en la génesis de apatía en la EP, sugiere que podría haber una homogeneidad en los sustratos neuroanatómicos subyacentes a la apatía en diferentes enfermedades.

Estudios de estimulación cerebral profunda del núcleo subtalámico, sugieren que esta estructura también podría estar implicada en la aparición de apatía (Drapier et al., 2006). Los pacientes con EP que se someten a este tipo de cirugía y en los que se retira el tratamiento dopaminérgico son particularmente vulnerables a presentar posteriormente apatía. Sin embargo, algunos estudios recientes cuestionan si en estos pacientes la aparición de apatía se debe a la estimulación del núcleo subtalámico o a la retirada de medicación dopaminérgica. Los autores que apoyan la segunda opción sostienen su argumentación principalmente en dos observaciones: (1) la estimulación del núcleo subtalámico se asocia frecuentemente con síntomas de hipomanía, euforia y desinhibición y (2) la adición de agonistas dopaminérgicos a estos pacientes puede mejorar la apatía (Czernecki et al., 2008).

Las causas neurobiológicas de la percepción de fatiga central en la EP son menos conocidas. Como se ha comentado en páginas anteriores, se ha descrito que en su origen probablemente está implicado el circuito que conecta los ganglios basales con el tálamo y el córtex prefrontal. Dado que la fatiga central es una percepción no específica de la EP, de manera indirecta podemos inferir su origen a través del estudio de los datos publicados en otras entidades. Por ejemplo, la esclerosis múltiple es una enfermedad en la que frecuentemente los pacientes refieren fatiga central. En una muestra con pacientes afectados de esta enfermedad, se ha observado que los que presentan este síntoma tienen una alteración de los circuitos córtico-subcorticales, afectando al córtex frontal y a los ganglios basales (Roelcke et al., 1997). También se ha observado atrofia del córtex del lóbulo frontal y parietal, así como del tálamo, el caudado y el putamen (Sepulcre et al., 2009; Tellez et al., 2008). En el Síndrome de Fatiga Crónica, enfermedad en la que la fatiga central constituye su síntoma nuclear, también se ha

descrito la implicación en la percepción de fatiga del córtex frontal, cingulado, parietal y cerebelo (Caseras et al., 2006; Lorist et al., 2005).

Considerando estos datos, si interpretamos los resultados del presente estudio siguiendo la hipótesis de Levy, la observación de una mayor asociación entre la fatiga y los dominios de apatía que acorde a su teoría estarían más relacionados con el CPFDL, sugiere que la asociación entre apatía y fatiga central podría deberse a la afectación del córtex prefrontal, el cual tendría una implicación común en la aparición de estos síntomas. Sin embargo, dado que el CPFDL se ha relacionado con el rendimiento neuropsicológico en diferentes funciones ejecutivas, si la causa de esta mayor frecuencia de algunos síntomas de apatía en los pacientes con EP y fatiga se debiera a una mayor afectación en el CPFDL, sería esperable que los pacientes con fatiga también tuvieran peores puntuaciones en las tareas neuropsicológicas que valoran estas funciones (TL, Stroop y Trail Making Test). Sin embargo, en los resultados del presente estudio no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con y sin fatiga en la realización de estas pruebas. Por este motivo, se podría hipotetizar que los mecanismos causales comunes que justifican la frecuente asociación de algunos síntomas de apatía y la fatiga central en la EP se relacionan con otras estructuras cerebrales diferentes del CPFDL o que la disfunción de esta estructura no sería la causa única responsable de la asociación de estos síntomas. Probablemente, otras estructuras, como el cingulado, podrían explicar este hallazgo.

### **6.2.2.- FATIGA, DEPRESIÓN Y ANSIEDAD EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON**

La relación entre la presencia de fatiga central y los trastornos depresivos ha sido objeto de intenso debate en el contexto de la EP aunque, desde un punto de vista conceptual, la asociación entre fatiga y sintomatología depresiva es esperable, al ser la fatiga un síntoma propio de la depresión. Sin embargo, se cree que en la EP estos dos síntomas también pueden aparecer de forma independiente. Como consecuencia, para poder diagnosticar la presencia de fatiga central como síntoma primario debe constatararse la presencia del mismo en algún momento de la evolución de la enfermedad de forma aislada de la presencia de sintomatología depresiva. Sólo en este caso, se podrá diagnosticar este síntoma, el cual a lo largo de la evolución del trastorno puede solaparse con otros síntomas depresivos. Por lo tanto, aunque la sintomatología depresiva puede asociarse con la fatiga central, ésta no quedaría completamente explicada por la primera. Este dato, es congruente con los resultados del presente trabajo en el que se observa que la sintomatología depresiva se asocia con la presencia de fatiga pero ésta sólo explica una parte de la gravedad de la fatiga en el análisis estadístico.

Aunque la relación observada entre una menor capacidad hedónica y una mayor percepción de fatiga no alcance la significación estadística tras aplicar métodos de corrección, se observa que los pacientes con fatiga tienen una tendencia a presentar una menor capacidad hedónica. La percepción de una emoción normal requiere la identificación del estímulo con significación emocional y, posteriormente, la producción de una respuesta emocional, la cual está regulada a diferentes niveles. Estos tres pasos están relacionados a través de dos sistemas con una conexión funcional bidireccional



entre los mismos. Por un lado, un sistema ventral, que incluye la amígdala, la ínsula, el estriado ventral y las regiones ventrales del giro cingulado anterior y del córtex prefrontal. Éste sistema tendría como función principal la identificación del estímulo emocional y la producción de un estado afectivo. Esta respuesta estaría influenciada por una respuesta automática de carácter vegetativo asociada al estímulo emotivo y al contexto acompañante. Por otro lado, un sistema dorsal, que incluye al hipocampo, las regiones dorsales del giro cingulado anterior y del córtex prefrontal. Este sistema estaría implicado en la producción del esfuerzo a través de las funciones ejecutivas, las cuales permitirían focalizar de forma selectiva la atención y planificar la acción. Sin embargo, en la respuesta al placer también tiene un papel primordial el núcleo accumbens, el caudado ventral y el putamen ventral, en los cuales se libera dopamina ante el estímulo placentero (Gorwood, 2008). Los pacientes con EP presentan frecuentemente hipohedonia, la cual puede aparecer de forma independiente de otros síntomas psicopatológicos. Se cree que su presencia puede ser secundaria a los déficits dopaminérgicos propios de la enfermedad. Considerando estos datos etiopatogénicos, la observación en este estudio que los pacientes con fatiga central presentan una menor capacidad hedónica, llevaría a hipotetizar que estos dos síntomas podrían tener un origen similar, puesto que comparten algún sustrato etiopatogénico. Sin embargo, el hecho de que la hipohedonia no aparezca como una variable con una relevancia específica en el modelo estadístico explicativo de la presencia de fatiga central, sugiere que la asociación entre fatiga y una menor capacidad hedónica podría aparecer de forma secundaria a la mayor presencia de sintomatología depresiva en los pacientes con fatiga. Sin embargo, esta afirmación debe ser considerada con cautela y valorada a la luz de los estudios que analizan la patoplastia de la clínica depresiva en los pacientes con EP. En este sentido, se ha concluido que en estos pacientes la depresión cursa con menos

frecuencia con cogniciones depresivas (pensamientos de culpa, ruina, desesperanza), ideación autolítica, hipohedonia y fatiga; siendo más frecuentes los síntomas vegetativos, los problemas de concentración y la irritabilidad. Sin embargo, los estudios que analizan estos aspectos son escasos, con muestras pequeñas y a veces con resultados contradictorios (Assogna et al., 2011). Por otro lado, también se ha destacado la conveniencia de una mejor caracterización del origen de los trastornos depresivos en la EP. Así, se considera que estos pacientes pueden presentar sintomatología depresiva derivada de tres procesos nosológicos: depresión primaria o idiopática, por ello independiente de la etiopatogenia de la EP; depresión como una respuesta psicológica reactiva a la aparición de la enfermedad; y sintomatología depresiva como manifestación clínica del proceso neurodegenerativo primario subyacente (Even y Weintraub, 2012). Existen muy pocos datos que permitan dilucidar las diferencias clínicas entre estos tres tipos de procesos y por este motivo en el presente trabajo se ha valorado la sintomatología depresiva con independencia de su origen. Sin embargo, estos datos plantean de nuevo la necesidad de realizar más estudios que analicen la patoplastia de la sintomatología depresiva en la EP y evalúen la influencia de los síntomas depresivos en la asociación entre fatiga e hipohedonia en los pacientes con EP (Ehrt et al., 2006; Erdal, 2001).

Se han publicado pocos estudios que analicen la relación entre la ansiedad y la presencia de fatiga central en la EP. Havlikova y colaboradores describieron la asociación entre ansiedad y fatiga pero no delimitaron si se trataba de fatiga física o cognitiva. Así mismo, Hagel y colaboradores señalaron que la ansiedad precedía a la aparición de fatiga en una muestra de pacientes con EP. En general, se tiende a considerar que la fatiga se asocia con la ansiedad en la EP aunque una no explicaría

totalmente la otra (Hagell y Brundin, 2009; Havlikova et al., 2008a). Los resultados del presente estudio son congruentes con esta afirmación y señalan que la presencia de fatiga en la EP se relaciona con un mayor nivel de ansiedad, especialmente ansiedad rasgo. Esta observación sugiere que determinados rasgos de personalidad probablemente se relacionen con un mayor riesgo de presentar fatiga central. Lamentablemente, no contamos con estudios publicados que evalúen la relación entre la personalidad previa y la aparición de fatiga central en la EP. Sin embargo, en otros contextos se ha relacionado la fatiga central con rasgos de personalidad neuróticos. Así, se ha descrito que la personalidad podría ser un factor de predisposición y perpetuación de la percepción de los síntomas en el Síndrome de Fatiga Crónica (Nater et al., 2010).

Algunos estudios realizados en diferentes contextos obtienen resultados similares a los del presente trabajo: los síntomas depresivos y de ansiedad se relacionan con la presencia de fatiga central en la EP pero no la explican totalmente. La constancia de esta observación sugiere la existencia de algunos mecanismos neurobiológicos comunes subyacentes a la aparición de los tres síntomas. Se ha descrito que en el origen de la sintomatología depresiva en la EP estarían implicadas las disfunciones serotoninérgicas, dopaminérgicas y noradrenérgicas. Sin embargo, se conoce menos el origen de la clínica ansiosa en la EP y no se ha determinado si éste podría ser similar al de los trastornos de ansiedad en la población general, en la que la aparición de síntomas de ansiedad se ha relacionado con alteraciones serotoninérgicas, principalmente, y también noradrenérgicas. Por lo tanto, según estos datos, la disfunción serotoninérgica estaría implicada tanto en los trastornos de ansiedad como en los depresivos y también se ha sugerido que podría estar relacionada con la percepción de fatiga. La serotonina es uno de los neurotransmisores con más representación en el SNC y con un origen

filogenético más antiguo (Fox et al., 2009). En condiciones normales, existe una gran inervación serotoninérgica en los ganglios de la base procedente de los núcleos del Rafe. Concretamente, la mayor densidad se concentra en el estriado, la SNr y el GPi. Desde aquí, proyecta al córtex frontal, al sistema límbico y al diencéfalo. Los pacientes con EP presentan pérdida de la inervación serotoninérgica principalmente en el caudado, el córtex frontal y el hipotálamo, secundaria a la degeneración de las neuronas serotoninérgicas del Rafe (Kish et al., 2008). Estudios posteriores, deberían profundizar en la implicación de este neurotransmisor en la agregación de diferentes síntomas no-motores, destacando la depresión, ansiedad y fatiga, en la EP.

La relación entre la dopamina y la ansiedad ha sido menos estudiada. A pesar de ello parece que este neurotransmisor tendría un papel principal en la respuesta a situaciones de estrés. Diferentes estudios han demostrado que ante la aparición aguda de un evento generador de ansiedad hay un incremento de los niveles de dopamina en diferentes núcleos cerebrales. El mayor aumento se observa en el córtex prefrontal, con incrementos marcadamente inferiores en el estriado dorsal y las regiones límbicas. No obstante, esta respuesta se ve alterada por lesiones en diferentes núcleos. Así, el estrés agudo produce un aumento de dopamina en la amígdala, pero lesiones en la amígdala bloquean el incremento de dopamina en el córtex prefrontal en respuesta al mismo. Las lesiones en el córtex prefrontal por su parte, producen un incremento muy notable de los niveles de dopamina en el núcleo accumbens en respuesta a un estímulo ansiogénico agudo (Abercrombie et al., 1989). De ello se deduce, que el córtex prefrontal modula la respuesta dopaminérgica en el sistema límbico en situaciones de ansiedad. Recientemente, un estudio con una muestra de pacientes con EP sin tratamiento ha sugerido que los pacientes con ansiedad presentan una menor densidad de los

transportadores presinápticos de dopamina (DAT) a nivel estriatal en comparación con pacientes con las mismas características clínicas pero sin sintomatología ansiosa (Erro et al., 2012). Estos datos sugerirían que la disfunción dopaminérgica podría estar también relacionada con la aparición de ansiedad en la EP. Actualmente no se conoce completamente la implicación de este neurotransmisor en la aparición de diferentes síntomas no-motores, entre ellos la fatiga central.

### **6.3.- FATIGA Y RENDIMIENTO NEUROPSICOLÓGICO**

Diferentes autores han sugerido que algunos de los síntomas no-motores presentes en la EP podrían relacionarse con una disfunción en el córtex prefrontal (Feldmann et al., 2008; Mayberg et al., 1990). Sin embargo, no se han publicado estudios que analicen específicamente la implicación de esta estructura en la percepción de fatiga en esta enfermedad. Sólo en el estudio de Abe y colaboradores se sugirió que la presencia de este síntoma en la EP se relacionaría con una hipoperfusión del córtex prefrontal (Abe et al., 2000). En otros trastornos que pueden cursar con fatiga central, como el Síndrome de Fatiga Crónica, la esclerosis múltiple o el traumatismo craneoencefálico, sí que se ha descrito la implicación del córtex prefrontal en la percepción de fatiga (Cook et al., 2007; DeLuca et al., 2008; Pardini et al., 2010). En el presente estudio, se observó que los pacientes con fatiga presentaban un peor rendimiento neuropsicológico en las tareas que evalúan el funcionamiento del córtex prefrontal que los pacientes sin fatiga, aunque esta diferencia sólo alcanzaba la significación estadística en las evaluaciones del córtex orbitofrontal.

El córtex prefrontal se divide en seis regiones anatómicas: dorsolateral, ventrolateral, frontopolar, orbitofrontal, ventromedial y dorsomedial (Ray y Zald,

2011). Sin embargo, funcionalmente se puede dividir en tres subunidades: córtex prefrontal dorsolateral, córtex premotor y córtex prefrontal orbitomesial. El córtex orbitofrontal y el prefrontal ventromedial incluyen las porciones mediales de las áreas de Brodman 9, 10, 11 y 12, el área 13 y 25 y la porción inferior del área 47. Aunque hay diferencias citoarquitectónicas entre estas dos regiones, las patologías que afectan al córtex prefrontal suelen implicar a las dos. De hecho, en los estudios en los que se analizan las características de pacientes con alteraciones del córtex orbitofrontal éstos también suelen presentar alteraciones en el ventromedial y viceversa. En general, las pruebas neuropsicológicas no discriminan las diferencias entre estas dos regiones. Por este motivo, algunos autores denominan a las dos estructuras como el córtex prefrontal orbitomesial.

Cada una de estas regiones cerebrales se conecta con los ganglios de la base, formando diferentes circuitos, entre los que destacan el circuito cognitivo, el límbico y el motor. Así, el circuito cognitivo conecta el CPFDL y la región lateral del córtex orbital con el núcleo caudado dorsolateral y el putamen dorsolateral, a través de neuronas excitatorias glutamatérgicas. Desde aquí, neuronas inhibitorias gabaérgicas actúan directamente en la porción reticular de la sustancia negra y otras, a través de una vía indirecta, pasan inicialmente por el pálido dorsomedial y por el núcleo subtalámico hasta la porción reticular de la sustancia negra. Posteriormente, proyecciones gabaérgicas van al núcleo subtalámico y desde él hasta el tálamo. Finalmente el circuito se cierra con proyecciones excitatorias tálamo-corticales. El circuito límbico conecta el córtex orbitomesial, el frontomedial y el cíngulo anterior a través de vías excitatorias con el núcleo accumbens, el tubérculo olfatorio y el estriado ventral, el cual comprende el núcleo caudado ventromedial y el putamen ventral. Desde aquí, proyecta de nuevo a

la porción reticular de la sustancia negra tanto directa como indirectamente a través del pálido rostromedial y del núcleo subtalámico. El circuito se cierra a través de neuronas inhibitorias que van de la sustancia negra al tálamo y desde aquí a través de neuronas excitatorias al córtex prefrontal (Alexander et al., 1990; Brand et al., 2006). El hecho de que el córtex prefrontal se conecte funcionalmente con los ganglios basales a través de diferentes circuitos, justifica la observación de que los pacientes con EP, en los que inicialmente la afectación no implica el córtex, presenten síntomas secundarios a su disfunción incluso en estadios iniciales.

Estas vías neuronales están implicadas en la ejecución de diferentes actividades neuropsicológicas. Se ha sugerido que estos circuitos están segregados funcionalmente por lo que inicialmente la afectación o disfunción en uno de ellos, no necesariamente implica al otro. El circuito cognitivo se relaciona con las funciones ejecutivas y el córtex orbitomesial (circuito límbico) en la regulación de las emociones, el procesamiento del refuerzo y la toma de decisiones (Hansel y von Kanel, 2008; Kringelbach, 2005). Sin embargo, aunque clásicamente se ha relacionado sólo al circuito límbico en el proceso de toma de decisiones, recientemente se ha sugerido que el circuito cognitivo también podría estar involucrado (Toplak et al., 2010). Por un lado, el circuito límbico estaría implicado en la toma de decisiones en situaciones de incertidumbre y por el otro, el cognitivo tendría una importancia capital en las decisiones tomadas en situaciones de riesgo. Este tipo de procesos pueden valorarse con diferentes pruebas neuropsicológicas; como se ha descrito previamente, el IGT valora la toma de decisiones en situaciones de incertidumbre mientras que el Game of Dice Task lo evalúa en situaciones de riesgo (Euteneuer et al., 2009).

De acuerdo con la relativa independencia funcional de estos circuitos, el rendimiento en el IGT tanto en los pacientes con fatiga como en los no fatigados en la presente muestra no se correlacionaba con los resultados en las tareas neurocognitivas que valoran el CPFDL. La falta de asociación entre el rendimiento en el IGT y las funciones ejecutivas ya se ha descrito en otros estudios, incluyendo algunos que evalúan pacientes con EP (Kobayakawa et al., 2010; Mimura et al., 2006; Toplak et al., 2010), habiéndose también observado una disociación entre el rendimiento en el IGT y el GDT en pacientes con EP (Euteneuer et al., 2009).

Actualmente, existen datos que indican que los pacientes con EP presentan un mal rendimiento en el IGT, incluso en estadios iniciales de la enfermedad. Sin embargo, no existe acuerdo acerca de la causa. Por un lado, se ha sugerido que esta disfunción aparecería como consecuencia del proceso neurodegenerativo y por el otro, se ha atribuido a una sobreestimulación dopaminérgica de la región orbital del córtex prefrontal (Delazer et al., 2009; Ibarretxe-Bilbao et al., 2009; Kapogiannis et al., 2011; Kobayakawa et al., 2008; Poletti et al., 2010; Voon et al., 2011). Czernecki y colaboradores demostraron que los pacientes con EP avanzada presentaban déficits en el procesamiento del refuerzo que no variaban en función de si estaban en fase *on* u *off* de la medicación, hecho que sugería una alteración primaria de los circuitos implicados, al menos en las fases avanzadas de la enfermedad (Czernecki et al., 2002). Considerando que en las fases tardías el córtex orbitomesial puede estar afectado por la neurodegeneración propia de la enfermedad, en el presente estudio evaluamos la influencia del estadio de Hoehn-Yahr en los resultados del IGT. Sin embargo, no encontramos relación estadísticamente significativa entre el estadio motor y el rendimiento en esta prueba.



En el rendimiento en el IGT también se han implicado otros factores clínicos, destacando el tratamiento dopaminérgico, la edad del paciente, y la asociación con trastornos psicopatológicos. A continuación pasamos a detallar la relación entre estos factores y el rendimiento en esta prueba en los pacientes con EP, considerando la presencia de fatiga.

Para comprender la influencia del tratamiento dopaminérgico en los resultados del IGT se tiene que hacer referencia a la teoría de la sobreestimulación diferencial. Algunos autores, basándose en la hipótesis de la curva U invertida (Cools, 2006), han sugerido que en estadios iniciales de la EP la retirada de la medicación dopaminérgica conlleva un empeoramiento en las tareas neurocognitivas relacionadas con el CPFDL y mejora las relacionadas con el orbitomesial. Dado que el tratamiento dopaminérgico, básicamente incrementa los niveles de dopamina en el estriado, esta observación probablemente se relaciona con el efecto diferencial del tratamiento en el estriado dorsal y ventral, los cuales, como se ha descrito, se conectan con el córtex prefrontal. Se ha observado que los pacientes con EP en fases iniciales (estadios de Braak y Braak 3 y 4) presentan una mayor depleción de dopamina en la región ventrolateral de la SNc, la cual proyecta a la región dorsal del estriado, implicada en el circuito motor y en menor medida en el cognitivo. En estos estadios el estriado ventral está preservado y los Cuerpos de Lewy no afectan todavía al córtex prefrontal. Al progresar la disfunción dopaminérgica, se lesionan estructuras estriatales implicadas en el circuito límbico. Además, en los estadios terminales, el córtex prefrontal también se ve afectado directamente por Cuerpos de Lewy. Así, en las fases avanzadas (estadio de Braak y Braak 5) el córtex prefrontal orbitomesial se puede afectar por dos mecanismos: uno directo, debido a la presencia cortical de Cuerpos de Lewy y otro indirecto, por la disminución de la estimulación dopaminérgica desde el estriado. Estos datos permiten

comprender el motivo por el que el tratamiento dopaminérgico produciría efectos diferentes en función del momento evolutivo de la enfermedad. Así, en fases iniciales, el tratamiento mejoraría las disfunciones secundarias a la alteración del circuito cognitivo pero produciría una sobreestimulación en el circuito límbico, puesto que éste está todavía preservado. Por otro lado, en las fases más tardías, el tratamiento también podría mejorar los déficits secundarios a la disfunción orbitomesial. Con el objetivo de controlar el efecto de la medicación en el rendimiento neuropsicológico de los pacientes del presente estudio, se compararon las características del tratamiento en el grupo de pacientes con y sin fatiga. Entre ambos grupos no había diferencias ni en el tipo de fármacos administrados ni en la dosis equivalente de dopamina. A su vez, la dosis equivalente de dopamina tampoco se relacionaba con el rendimiento en el IGT.

En algunos estudios se ha observado que el rendimiento en el IGT declina con la edad, en ausencia de enfermedad neurológica o psiquiátrica asociada (Denburg et al., 2005). En este estudio no podemos confirmar si la edad afecta negativamente a los resultados de esta prueba. Sin embargo, dado que no existen diferencias de edad entre los pacientes con y sin fatiga, y que ésta no se relaciona con la puntuación total en el IGT en nuestra muestra, se puede considerar que los resultados de este estudio no son explicables por diferencias en la edad de los pacientes.

Los resultados en la ejecución del IGT también se han relacionado con la presencia de trastornos psicopatológicos. Se ha descrito que los pacientes con esquizofrenia, con trastornos del control de los impulsos, trastornos por uso de sustancias, trastornos de ansiedad y trastornos depresivos, presentan una peor progresión al realizar esta actividad (Bayard et al., 2011; Cella et al., 2009; Miu et al., 2008). Por ello, se evaluó la relación entre la ejecución en el IGT y los antecedentes psicopatológicos, hecho que parecía especialmente relevante, dado que en el presente

trabajo se ha observado que los pacientes con fatiga tenían más frecuentemente el antecedente de un trastorno del control de los impulsos. Sin embargo, no se encontró que el antecedente de un trastorno psicopatológico explicara los resultados en el IGT.

Por otro lado, se ha señalado que los rasgos de personalidad ansiosos así como una mayor sensibilidad a la recompensa, se relacionarían con una peor ejecución del IGT. Se considera que el estado de hiperalerta que presentan los pacientes con ansiedad podría interferir en la generación de marcadores somáticos adecuados durante el proceso de valoración de un estímulo y de sus consecuencias en el contexto de un proceso de toma de decisiones. También se podría considerar que la relación entre la ansiedad y el rendimiento cognitivo es curvilínea, es decir, niveles bajos favorecen la toma de decisiones, pero un nivel demasiado alto, afectarían negativamente al rendimiento neuropsicológico, interfiriendo principalmente en la capacidad atencional (Davis et al., 2007). Para controlar el efecto de estos antecedentes en los resultados observados, se introdujo la sintomatología depresiva y ansiosa en el análisis de los resultados del IGT, así como los niveles de impulsividad. En el presente estudio, de forma coherente con los datos referidos, tanto la ansiedad rasgo como la sensibilidad al castigo y la impulsividad, se relacionaban con la ejecución del IGT. El hecho de que al introducir esta sintomatología en el análisis estadístico, se mantuviera la relación estadísticamente significativa entre los resultados en el IGT y la presencia de fatiga, sugiere que la alteración en el proceso de toma de decisiones estaría posiblemente implicado primariamente en la percepción de fatiga en la EP y que la asociación con psicopatología empeoraría el rendimiento neuropsicológico.

El conjunto de estas observaciones, sugieren que los pacientes con EP y fatiga presentan una alteración en el procesamiento del refuerzo que se manifiesta en un peor rendimiento en el IGT. Esta alteración no se relaciona con el estadio de afectación

motora, la dosis equivalente de dopamina, la edad, ni con el tipo de antecedentes psiquiátricos. Sí que habría relación entre el peor rendimiento neuropsicológico y un mayor nivel de ansiedad, apatía, impulsividad y sensibilidad al castigo.

Dados los conocimientos actuales de las bases neurobiológicas implicadas en la ejecución del IGT, podemos concluir que la alteración en el procesamiento del refuerzo observada en la muestra de pacientes con EP y fatiga deriva en parte de una disfunción del córtex prefrontal orbitomesial. Sin embargo, con los datos del presente estudio no se pueden establecer con certeza las causas de esta alteración funcional. Creemos que éstas podrían variar en función del estadio evolutivo de la enfermedad; en unos casos podría ser secundaria a la medicación dopaminérgica y en otros podría ser primaria, como consecuencia de la neurodegeneración. Para confirmar esta hipótesis, sería conveniente diseñar estudios de seguimiento para valorar la progresión de la fatiga a lo largo del curso evolutivo de la enfermedad.

Aunque hasta el momento se ha focalizado el análisis de los datos en base al funcionamiento del córtex prefrontal, no queremos olvidar otras estructuras que también se han implicado en el proceso de toma de decisiones. A lo largo de los años, se ha tendido a considerar que la función principal de la amígdala en la especie humana era la percepción y expresión del miedo, así como el condicionamiento de una respuesta de temor. Sin embargo, recientemente, diferentes estudios han sugerido que esta estructura cerebral también está implicada en otros procesos cognitivos, entre los que destacan la interacción social y la toma de decisiones. En este sentido, se ha descrito que los pacientes con una lesión amigdalilar bilateral no aprenden a evitar las cartas negativas en el IGT persistiendo en la elección de las mismas a lo largo de la prueba. Estudios que complementan la realización del IGT con pruebas de la conductancia cutánea, han descrito que las personas sanas presentan una variación en la conducción cutánea

durante el tiempo en el que están pensando qué carta escoger y esta respuesta es mayor antes de escoger las cartas de riesgo (A y B). Sin embargo, los participantes con una lesión en la amígdala o en el CPFVM no presentan esta respuesta en la conducción cutánea antes de la elección de las cartas. Además, los controles sanos también generan una respuesta en la conducción cutánea tras la selección de la carta, en el momento de recibir el premio o castigo. Los pacientes con una lesión en el CPFVM también generan esta respuesta posterior pero no es así en los enfermos con afectación de la amígdala. Como consecuencia de la observación de estas diferencias en la conducción cutánea en los pacientes con lesiones en la amígdala y el CPFVM, se ha sugerido que estas dos estructuras tendrían una función diferenciada y complementaria en el proceso de toma de decisiones. El CPFVM parece necesario para reactivar la información adquirida previamente acerca del valor gratificante o aversivo de un estímulo o acontecimiento (tal y como se demuestra por la falta de conducción cutánea anticipatoria). Por otro lado, la amígdala sería necesaria para adquirir la información relativa al valor de un estímulo o evento (manifestado por la falta de respuesta cutánea tras el refuerzo o el castigo) (Bechara et al., 1999). Sin embargo, esta especialización funcional probablemente no es tan dicotómica. Así, se ha descrito que la amígdala estaría implicada en la inducción de una respuesta somática tras estímulos primarios o estímulos de los que de forma innata se conoce su carácter reforzador o aversivo. En cambio, el CPFVM estaría implicado en la generación de respuestas somáticas tras estímulos secundarios o situaciones asociadas a una respuesta emocional subjetiva. Por otro lado, la amígdala también estaría implicada en la generación de respuestas autonómicas tras estímulos emocionales. Por este motivo, se cree que los pacientes con lesiones en la amígdala tienen alterada la respuesta autonómica tras la recompensa o el

castigo; en cambio, los pacientes con disfunciones en el CPFVM preservan intactas estas respuestas somáticas (Gupta et al., 2011).

La implicación de la amígdala en el rendimiento neuropsicológico observado en los pacientes con fatiga en la EP, queda fuera del alcance del presente trabajo. Sin embargo, a la luz de los datos descritos y de la observación de una mayor perseverancia en la elección consecutiva de cartas de riesgo por parte de los pacientes con fatiga, no se puede descartar que los resultados obtenidos en el IGT también estén influenciados por alteraciones funcionales de esta estructura. La implicación del CPFVM parece muy probable dado el deterioro funcional que presenta precozmente esta estructura en la EP, fruto de su interacción directa con los ganglios de la base. Sin embargo, la amígdala también presenta cambios patológicos significativos en los pacientes con EP, los cuales incluyen tanto atrofia como inclusiones de Cuerpos de Lewy (Braak et al., 1994). Se ha descrito que estas inclusiones afectan principalmente a los núcleos central y cortical de la amígdala, con pocas diferencias interindividuales (Braak et al., 1994). Aunque la mayoría de estudios que analizan la afectación de la amígdala en la EP, incluyen en su muestra pacientes con demencia, cada vez existe más evidencia que esta estructura también está afectada en los pacientes sin demencia. Así, en un estudio en el que se analizaba *postmortem* el cerebro de pacientes con EP sin demencia, se observó una reducción significativa de la densidad neuronal en el núcleo basolateral, con una pérdida más intensa en el núcleo cortical (Harding et al., 2002b). De hecho, algunos de los síntomas más frecuentes en estos pacientes, se han relacionado con una disfunción amigdalár, destacando la hiposmia, los síntomas disautonómicos y las diferentes disfunciones emocionales observadas. De forma consistente, estos síntomas se correlacionan fuertemente con la función de los diferentes núcleos de la amígdala: el núcleo central está implicado principalmente en las funciones vegetativas, los núcleos

cortical y medial en la olfacción y los núcleos basolateral y lateral tienen una fuerte conexión con estructuras límbicas y el córtex asociativo (Sims y Williams, 1990). En un estudio también se ha encontrado una fuerte correlación entre la presencia de inclusiones intracelulares de Cuerpos de Lewy en la amígdala y la aparición de alucinaciones visuales en pacientes con EP y demencia (Harding et al., 2002a). Por lo tanto, a la luz de los resultados observados en el presente estudio y considerando las evidencias que indican que en la EP existe una importante afectación amigdalárica, no podemos descartar que los resultados obtenidos en el IGT por parte de los pacientes con EP y fatiga sean secundarios, al menos parcialmente, a disfunciones de esta estructura. Futuras investigaciones deberían evaluar esta hipótesis y analizar la implicación de la amígdala en la aparición de fatiga en la EP.

Al albur de los resultados observados, sería lógico preguntarse si las mismas causas que se relacionan con la percepción de fatiga estarían también implicadas en el bajo rendimiento en el IGT, o si es la percepción de fatiga la que llevaría a que los pacientes realicen peor esta prueba. Es decir, ¿los pacientes disminuyen el rendimiento a lo largo de la prueba porque se fatigan? Aunque la respuesta a esta cuestión no es inmediata ni puede ser concluyente con los datos de los que disponemos, creemos que los hallazgos del estudio nos ofrecen indicios de la direccionalidad etiológica. Al analizar los resultados del IGT obtenidos en el conjunto de la muestra, observamos una evolución cuadrática de los mismos. Este patrón evolutivo no es el más frecuente en población sana puesto que en condiciones de normalidad, el patrón de respuestas mejora progresivamente a lo largo de los bloques. Si esta disminución en el rendimiento a partir del cuarto bloque fuera debida a la fatiga, sería esperable que al analizar los datos dicotomizándolos considerando la presencia de fatiga, sólo la presentaran los pacientes con este síntoma. Esto no es así: al desglosar los resultados por grupos se observa un

patrón evolutivo en el IGT similar en ambos grupos de pacientes. Por lo tanto, estos datos no apoyan la consideración de que el bajo rendimiento en el IGT sea secundario a la presencia de fatiga. No obstante, destaca un empeoramiento más brusco en el rendimiento entre el bloque tercero y cuarto en el caso de los pacientes con fatiga, con una leve recuperación posterior. Esta evolución sí que podría deberse a la fatiga, la cual se intentaría compensar al final de la prueba con un sobreesfuerzo. Sin embargo, esta última explicación es meramente especulativa y debería ser confirmada en posteriores análisis. Otros datos que no apoyan que el bajo rendimiento en el IGT sea secundario a una mayor fatiga son los resultados en el resto de pruebas neuropsicológicas. Si la fatiga hubiera condicionado totalmente el rendimiento observado, sería esperable que los pacientes con fatiga también realizaran peor el resto de pruebas neuropsicológicas, las cuales también pueden inducir fatiga cognitiva. En cambio, como hemos descrito, no existen diferencias estadísticamente significativas en los resultados de estas pruebas, comparándolos entre los dos grupos. Por ello, consideramos que no es probable que el peor rendimiento en el IGT por parte de los pacientes con fatiga sea consecuencia directa de la propia fatiga.

Finalmente, remarcar que este estudio no fue diseñado para valorar el rendimiento en el IGT en los pacientes con EP y compararlo con controles sanos u otros pacientes. Por lo tanto, los resultados no deben generalizarse a este nivel. Con los datos actuales sólo se podría afirmar que los pacientes con EP y fatiga tienen un peor rendimiento en el IGT que los pacientes con EP sin fatiga. Sin embargo, sí podría apuntarse que la evolución cuadrática de los resultados del IGT en el conjunto de la muestra, sugiere que los pacientes con EP tienen alterado el rendimiento en esta prueba. Este resultado sería congruente con los de otros estudios que también describen que la



realización del IGT estaría alterada en los pacientes con EP (Delazer et al., 2009; Pagonabarraga et al., 2007; Thiel et al., 2003).

#### **6.4.- HIPÓTESIS INTEGRADORA: EL MARCADOR SOMÁTICO**

Siguiendo la hipótesis de A. Chaudhuri podemos entender el concepto de fatiga central como un síntoma aparecido como consecuencia de la deficiente integración funcional de diferentes respuestas biológicas aparecidas ante un estímulo. El normal funcionamiento de este engranaje explica la adecuada percepción del esfuerzo ante una actividad física o cognitiva. Así, el esfuerzo voluntario se puede conceptualizar como una variable dependiente sujeta al control de diferentes sistemas. De ellos, destacan los estímulos motivacionales, los cuales pueden tener un origen interno (motivación) o externo (incentivos), y el efecto de retroalimentación a través de los sistemas motor, sensorial y cognitivo. La integración funcional de todos estos elementos determina el nivel de esfuerzo percibido. A su vez, éste regula el esfuerzo realizado. Otros factores de regulación son los elementos ambientales, como por ejemplo la temperatura, y elementos propios de la homeostasis del organismo, destacando las respuestas vegetativas y autonómicas. Siguiendo esta hipótesis, la percepción de fatiga patológica puede entenderse como una amplificación de la percepción normal de fatiga que puede inducirse por cambios en una o más de las variables reguladoras (Chaudhuri y Behan, 2004).

En su estudio, Chaudhuri no detalla cuáles son los elementos motivacionales relacionados con la percepción de fatiga (Chaudhuri y Behan, 2004). A nuestro entender podrían estar implicados varios factores conceptuales estrechamente relacionados con la motivación: la apatía, la sintomatología psicopatológica que implica una disminución de

la motivación (depresión, hipohedonia) y la alteración de la sensibilidad a la recompensa o al castigo. Desde un punto de vista neurobiológico, queremos destacar el hecho de que todos estos síntomas pueden aparecer de forma secundaria a disfunciones en los circuitos neurológicos ligados con la capacidad para percibir la recompensa, dentro de los que destaca la función regulativa del córtex orbitomesial y del sistema límbico. Así mismo, todos ellos se han relacionado con la alteración de los mecanismos reguladores de los procesos de toma de decisiones, hecho que puede valorarse con pruebas que analicen este proceso, como el IGT.

Siguiendo esta línea argumental, los datos descritos previamente apoyan esta hipótesis puesto que confirman la estrecha relación entre la percepción de fatiga y la presencia de sintomatología depresiva y de ansiedad, así como algunos síntomas de apatía, especialmente aquellos que más se han relacionado con la alteración del funcionamiento del córtex prefrontal.

La alteración en los procesos reguladores de la toma de decisiones ha sido evaluada en el presente estudio siguiendo la hipótesis del marcador somático, la cual fue desarrollada por Damasio y Bechara para explicar los déficits en la toma de decisiones observados en los pacientes con alteraciones en el córtex orbitomesial. Según esta teoría, cuando se toma una decisión, el resultado de la misma se asocia con una respuesta emocional, la cual tiene un correlato somático. En un futuro, cuando la decisión deba tomarse de nuevo, las diferentes opciones se valorarán teniendo en cuenta las sensaciones somáticas recordadas y éstas guiarán la nueva decisión (Weller et al., 2007). Por lo tanto, cuando una persona tiene que tomar una decisión, algunos signos relacionados con la percepción física (marcadores somáticos) asistirán el proceso cognitivo de la toma de la decisión delimitando las opciones de respuesta y preferenciando una opción sobre las demás (Bechara et al., 2000). Estos marcadores

somáticos constituyen por tanto un elemento regulatorio interno. Aunque se han implicado diferentes estructuras cerebrales en este proceso (por ejemplo, la amígdala y el hipocampo), se considera que el córtex orbitofrontal es la estructura cerebral principal en la función de integración de las respuestas autonómicas con las emocionales, permitiendo la inhibición de respuestas ante señales adversas y regulando la reactividad al estrés (Gjedde y Geday, 2009; Gupta et al., 2010; Milad et al., 2007). Como consecuencia de los déficits en la percepción de los marcadores somáticos aparecerían alteraciones en la percepción del refuerzo. Éstas se traducirían en anomalías en la toma de decisiones, las cuales podrían derivar en una búsqueda inmediata del refuerzo positivo a expensas de una posible pérdida en un futuro de los beneficios obtenidos.

Respecto a los resultados del presente estudio, destaca que los pacientes con EP y fatiga presentaban una mayor alteración en el proceso de toma de decisiones. Estos pacientes, a medida que la actividad progresaba, no aprendían a escoger las cartas con menos riesgo, hecho que sugiere un anormal procesamiento de los marcadores somáticos y probablemente una mayor afectación del córtex orbitomesial. De hecho, el patrón de respuestas observado en los pacientes con EP y fatiga es parecido al obtenido en los estudios realizados en pacientes con lesiones en el CPFVM y en los jugadores patológicos (Bechara et al., 2000; Goudriaan et al., 2007).

Considerando estos antecedentes, podemos interpretar los resultados observados en la realización del IGT, asimilando el esfuerzo físico y cognitivo a un proceso de toma de decisiones. Esta analogía se ha descrito en estudios previos realizados con animales de experimentación (Walton et al., 2003). Según este marco teórico, ante una actividad física o intelectual, el sujeto debe valorar el beneficio inmediato y/o futuro obtenido con la actividad y balancearlo con las consecuencias negativas secundarias al malestar físico o cognitivo, derivados de la fatiga asociada a la actividad. Así, el sujeto debe decidir si

procede con la actividad a pesar del esfuerzo que ésta implica o si los beneficios derivados de esta conducta no compensan el cansancio necesario para conseguirla. También debe valorar si prefiere un esfuerzo explosivo con una ganancia inmediata o prefiere la realización perseverativa de la actividad, con el objetivo de alcanzar un beneficio mayor pero a largo plazo. Atendiendo a los resultados observados podemos hipotetizar que los pacientes con fatiga y EP probablemente tienen más dificultad para relacionar los resultados de un esfuerzo con los correlatos emocionales y vegetativos asociados al mismo. Esta interpretación es consistente con el modelo explicativo de Chaudhuri: el mal rendimiento en el IGT por parte de los pacientes con EP y fatiga sugiere que la fatiga aparece, por lo menos en parte, como consecuencia de una valoración incorrecta de los marcadores somáticos (mecanismos regulatorios internos), la cual se traduciría en una peor realización del IGT, preferenciando beneficios inmediatos pero a costa de un mayor riesgo asumido. Siguiendo nuestra línea explicativa, este mal rendimiento en el IGT se generalizaría en la elección de un esfuerzo más corto con un resultado inmediato, frente a una actividad más sostenida asociada a una ganancia a largo plazo.

Debe remarcarse en este punto, la naturaleza plural del proceso de toma de decisiones. Es decir, los humanos cuando se enfrentan a una decisión, no sólo valoran el potencial beneficio final sino que también consideran los costes de la elección, éstos pueden ser físicos, económicos, emocionales, etc. Por ello, aunque el IGT es una prueba ampliamente utilizada para valorar la toma de decisiones en base a la interpretación de los marcadores somáticos, otros estudios han utilizado otros paradigmas considerando el modo en el que se obtiene el refuerzo. Así, se han publicado estudios en los que para la toma de una decisión debe valorarse por un lado, el esfuerzo necesario para conseguir el objetivo o, por el otro, la inmediatez del refuerzo obtenido (Walton et al., 2007).

Estudios de neuroimagen sugieren que en este tipo de procesos están implicados diferentes circuitos neurobiológicos, con un cierto grado de segregación funcional. Se ha descrito que el estriado ventral y el córtex prefrontal orbitomesial se relacionarían principalmente con la toma de decisiones en base a la inmediatez de la respuesta, mientras que el cíngulo anterior y la ínsula tendrían más importancia en la elección en base al esfuerzo necesario (Prevost et al., 2010). Sin embargo, se conoce todavía muy poco de los mecanismos que permiten al cerebro a balancear los costes con los posibles beneficios de una elección y algunos datos son claramente preliminares. Por ejemplo, contradiciendo la especialización regional descrita, algunos estudios indican que el CPFVM se relaciona con la capacidad cognitiva para valorar el esfuerzo físico (Walton et al., 2002). Además, otras estructuras cerebrales también podrían estar implicadas. Por ejemplo, en roedores, la lesión del núcleo basolateral de la amígdala con bupivacaina o la destrucción de las neuronas dopaminérgicas del núcleo accumbens, también hacen que los animales eviten las opciones que implican un mayor esfuerzo físico (Salamone et al., 1994). Las lesiones en el núcleo accumbens también aumentan la impulsividad de estos animales (Cardinal et al., 2001). Por otro lado, debemos señalar que el tipo de relación entre estos dos tipos de procesos de toma de decisiones y el IGT no se ha determinado con exactitud. En general, se ha considerado que el IGT evalúa principalmente los procesos de toma de decisiones en base a la inmediatez o tardanza de la recompensa. Sin embargo, no se ha valorado su implicación en las decisiones en base al esfuerzo. Otra diferencia con el IGT estriba en el hecho de que los paradigmas en los que se sustentan estos estudios son estáticos y completamente aprendidos por el sujeto. En cambio, el IGT utiliza un paradigma más naturalístico en el que los resultados son frecuentemente desconocidos e inesperados y varían, en parte, en base a las elecciones del sujeto. Nuestra hipótesis considera que las alteraciones en la interpretación de los

marcadores somáticos podrían condicionar la valoración del esfuerzo físico percibido, haciendo que en futuras elecciones el sujeto prefiera las opciones que impliquen un esfuerzo menor. Siguiendo este hilo argumental, creemos que la alteración en este proceso de toma de decisiones se generalizaría en una inadecuada realización del IGT. Sin embargo, es necesario ampliar esta investigación, complementándola con modelos diseñados específicamente para valorar la toma de decisiones en base al esfuerzo.

Como se ha dicho, los datos actuales son insuficientes para confirmar la implicación independiente de diferentes estructuras cerebrales en la toma de decisiones. Sin embargo, la información analizada en el párrafo anterior destaca la importancia del cíngulo anterior en la toma de decisiones en base al esfuerzo percibido. Esta estructura, a la cual ya hemos hecho referencia en apartados previos en los que se analizaba la relación entre la fatiga y la apatía, no se la considera un componente principal en la ejecución del IGT. No obstante, alteraciones en la misma también se han implicado con una ejecución deficiente de esta prueba (Li et al., 2010). Así, en el estudio de Ernst y colaboradores con PET se observó la implicación principal de circuitos derechos, destacando el córtex prefrontal orbitomedial y orbitofrontal, el cíngulo anterior, la insula, el córtex prefrontal dorsolateral y el córtex parietal inferior (Ernst et al., 2002). Otro estudio realizado en consumidores de cocaína evidenció que los pacientes con un peor rendimiento en esta prueba tenían una menor actividad en el cíngulo anterior, el giro frontal medial y el giro frontal superior (Tucker et al., 2004). Finalmente, un estudio realizado en controles sanos también objetivó la implicación del cíngulo anterior en la adecuada realización de la prueba (Li et al., 2010). Estos datos sugieren la necesidad de desarrollar estudios de neuroimagen para valorar la implicación específica del cíngulo anterior en la percepción de fatiga en la EP.

Tras este breve paréntesis analizando algunas de las bases neurobiológicas del proceso de toma de decisiones, seguiremos evaluando los resultados en el IGT de los pacientes con EP y fatiga integrándolos con el resto de resultados obtenidos. Se ha descrito que la presencia de unos niveles altos de ansiedad rasgo, favorecen la experimentación de sensaciones o pensamientos ansiogénicos y la exhibición crónica de conductas relacionadas con la ansiedad, como un mayor condicionamiento del miedo y una alteración en la extinción del miedo aprendido. A su vez, ello comporta la vivenciación de un estrés crónico y éste se ha relacionado con disfunciones en el córtex prefrontal orbitofrontal y la amígdala (Kuhn et al., 2011). En concreto, se ha descrito que los sujetos, tanto sanos como con trastornos de ansiedad, con un mayor nivel de ansiedad rasgo, presentan un menor grosor de la corteza prefrontal orbitofrontal (Kuhn et al., 2011). Diferentes estudios también han descrito que el córtex prefrontal orbitofrontal confiere capacidad para eliminar asociaciones aprendidas previamente entre un estímulo y una respuesta aversiva y aumenta la capacidad para enfrentarse al estrés, incrementando la resiliencia. Además, su disfunción disminuye la flexibilidad para controlar el miedo y aumenta el riesgo de presentar traumas emocionales (Luthar et al., 2000). En el contexto los trastornos psiquiátricos, se ha descrito que los pacientes con trastorno de estrés postraumático tienen un peor funcionamiento de esta estructura cerebral y una menor capacidad de inhibir la rememoración del miedo (Milad et al., 2008). De forma consistente con estas afirmaciones, en pacientes con EP precoz y niveles elevados de ansiedad se ha descrito un adelgazamiento focal de la corteza orbitofrontal, así como del córtex prefrontal ventrolateral y de regiones occipitoparietales (Tinaz et al., 2011). La observación en el presente estudio de que los pacientes con fatiga son también los que presentan más ansiedad rasgo y, a su vez también los que tienen un peor rendimiento en el IGT, apoya el conocimiento actual de

que las alteraciones en esta prueba podrían ser secundarias a la disfunción del córtex prefrontal orbitomesial. Estudios posteriores deberían analizar la relación entre estas tres observaciones valorando la direccionalidad específica de estas tres disfunciones: mayor ansiedad rasgo- alteraciones en el IGT- fatiga.

En la literatura científica relacionada con la EP no se ha analizado la relación entre el rendimiento en el IGT, la ansiedad y la percepción de fatiga. En general, se ha utilizado esta prueba en los estudios diseñados para valorar la impulsividad de estos pacientes. Se suele concluir que aquellos pacientes con mayor impulsividad son los que rinden peor en el IGT, hecho que correlaciona con una mayor valoración de los refuerzos inmediatos sobre ganancias más elevadas pero demoradas. Por lo tanto, estos estudios se han centrado en la impulsividad como base conceptual para comprender los resultados en el IGT. Sin embargo, esta prueba también evalúa otros aspectos entre los que destacan, como se ha descrito, la toma de decisiones basadas en los marcadores somáticos, sin que el paciente presente primariamente una alteración en los circuitos de la recompensa y del refuerzo. En nuestro estudio destaca que los pacientes con fatiga tienen un patrón más deficiente en la ejecución del IGT pero no presentan ni más impulsividad (evaluada con la BIS-11) ni alteración en la percepción del refuerzo o de la recompensa (evaluada con la SCSR). En cambio, claramente presentan alteraciones en las escalas de ansiedad, especialmente en la ansiedad como variable de personalidad. Por este motivo, pensamos que los datos del presente estudio pueden interpretarse de forma más satisfactoria a la luz de la hipótesis del marcador somático. Siguiendo este argumento y reforzando los argumentos apuntados previamente, se puede considerar que las alteraciones en la percepción de los correlatos físico-emocionales asociados a la



actividad física, podrían subyacer, al menos en parte, a la percepción de fatiga central de los pacientes con EP.

La falta de asociación entre un deficiente proceso de toma de decisiones y una elevada impulsividad nos permite ampliar el conocimiento de las bases bioquímicas del proceso de toma de decisiones. Estudios en animales de experimentación sugieren que en este proceso están implicadas tanto la dopamina como la serotonina. Estos neurotransmisores tendrían una función similar pero no idéntica en la toma de decisiones. Así, la dopamina se ha relacionado con la valoración del coste-beneficio en base al esfuerzo necesario para obtenerlos. En roedores de experimentación este tipo de estudios se han realizado facilitándoles la adquisición de un número de pastillas con comida con una posibilidad dicotómica de elección: en un brazo había un número pequeño de pastillas al que se accedía con facilidad y en el otro, un número mucho más elevado al que se podía acceder sólo después de subir una cuesta. Si a los animales se les bloqueaba el sistema dopaminérgico, bien con haloperidol o produciendo lesiones en las neuronas dopaminérgicas del núcleo accumbens con la inyección de 6-OH-dopamina, escogían mucho más frecuentemente la opción que implicaba un menor esfuerzo y un menor refuerzo (Cousins et al., 1996; Salamone et al., 1994). Por otro lado, el bloqueo del sistema serotoninérgico no alteraba este tipo de decisión basada en el esfuerzo físico. Los estudios de impulsividad utilizan paradigmas similares pero en estos casos, en vez de valorarse el esfuerzo físico para adquirir el refuerzo se evalúa el tiempo que se tiene que esperar para adquirir el premio. Tanto la serotonina como la dopamina se han relacionado con este tipo de decisiones. Diferentes estudios en los que se disminuye la función serotoninérgica o dopaminérgica describen que ambas afectaciones de forma independiente y asociada conllevan la preferenciación de aquellas

elecciones que implican un refuerzo pequeño pero inmediato frente las que obtendrían un refuerzo mayor pero demorado (Denk et al., 2005; Thiebot et al., 1985). Estos datos sugieren que la serotonina está implicada en un aspecto muy concreto del proceso de toma de decisiones: la valoración de la inmediatez del refuerzo. Por otro lado la dopamina estaría implicada tanto en la inhibición de respuestas impulsivas como en la capacidad para aplicar un esfuerzo físico para conseguir un beneficio. A la luz de estos datos y remitiéndonos a la asimilación de la actividad física como una toma de decisiones en base a un esfuerzo, se puede intuir que probablemente las alteraciones en la realización del IGT por parte de los pacientes con EP y fatiga sean secundarias más probablemente a disfunciones dopaminérgicas que serotoninérgicas. Este dato justificaría que los pacientes con EP y fatiga de nuestro estudio no fueran más impulsivos en el momento de la valoración que los que no asociaban fatiga.

Resumiendo lo descrito, señalar que en base a los resultados de nuestro trabajo y a los conocimientos obtenidos con la revisión de la literatura, nuestra hipótesis explicativa apunta a que algunos pacientes con EP cuando se enfrentan a una situación potencialmente generadora de fatiga interpretan erróneamente las señales autonómicas y emocionales condicionadas, aprendidas en exposiciones anteriores (marcadores somáticos). Esta inadecuada interpretación de las señales físicas, llevaría a una alteración en el proceso de toma de decisiones, objetivada en el presente estudio con el IGT. Los pacientes con unos rasgos de personalidad más ansiosos o aquellos con más psicopatología depresiva y ansiosa rendirían peor en este tipo de pruebas, puesto que estos trastornos, por sí mismos, implican una alteración en la toma de decisiones. A su vez, este tipo de psicopatología puede disminuir la motivación, incentivo interno necesario para la realización de una actividad. Siguiendo la hipótesis de Chaudhuri,

tanto la deficiente interpretación de los marcadores somáticos como la disminución de la motivación pueden conllevar anomalías en la integración de los flujos de información necesarios para la interpretación de la fatiga derivada de una actividad física o cognitiva.

Retomando la hipótesis explicativa de Chaudhuri, debemos señalar que en este estudio se ha remarcado la influencia en la percepción de fatiga de dos tipos de elementos reguladores: la motivación, la cual puede relacionarse con la presencia de apatía, y la percepción de recompensa, evaluada con el IGT y las escalas BIS-11 y SR-SC. La constatación de que la presencia de fatiga central en la EP se relaciona con la presencia de apatía y con un peor rendimiento en el IGT, creemos que confirma la hipótesis de Chaudhuri. Además, ambas asociaciones sugieren que en la percepción de fatiga central pueden estar implicados los circuitos de interconexión entre los ganglios de la base y el córtex prefrontal. La implicación de estructuras límbicas no puede confirmarse con las pruebas realizadas en este estudio, aunque tanto la alteración de la realización del IGT como la frecuente asociación de la fatiga con otros síntomas psicopatológicos sugieren la participación de estos circuitos.

Con los datos del presente estudio también se confirma la frecuente asociación entre la presencia de fatiga central y otros síntomas psicopatológicos, destacando la sintomatología depresiva y ansiosa en los pacientes con EP. Sin embargo, aunque estos síntomas se asocien con la fatiga, los datos actuales no permiten concluir que tengan una relación de tipo causa efecto. Para ello, deberían diseñarse estudios de seguimiento que puedan evaluar esta direccionalidad. Con los resultados del presente estudio tampoco podemos concluir que estos trastornos psicopatológicos expliquen completamente los resultados observados en el IGT.

## 7. Conclusiones

## **7.- CONCLUSIONES**

- En el presente estudio se observó que la frecuencia de fatiga central en los pacientes con EP fue elevada, estando la prevalencia dentro del rango descrito en estudios previos.
- La presencia de fatiga no se relaciona con la edad, las características motoras, la duración y gravedad de los síntomas motores y la dosis equivalente de dopamina.
- Se observó una relación entre la presencia de fatiga y el predominio izquierdo de los síntomas motores.
- Los resultados indicaban que no había relación entre la presencia de fatiga y el género del paciente.
- Los datos sugieren que los pacientes con EP y fatiga central presentan más frecuentemente algunos dominios sintomáticos de la apatía, destacando la disminución de la curiosidad intelectual y de la iniciación de la acción.
- La asociación entre la presencia de fatiga central y algunos dominios sintomáticos de la apatía podría ser secundaria a un sustrato neuroanatómico similar.
- Los pacientes con EP y fatiga presentaban más sintomatología depresiva. Sin embargo, ésta no explicaba totalmente la presencia y gravedad de la fatiga.
- La presencia de fatiga se relacionaba con un mayor nivel de ansiedad, especialmente como rasgo.

- No había diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con y sin fatiga en el rendimiento en las tareas neuropsicológicas que evalúan el funcionamiento del CPFDL.
- Los pacientes con EP y fatiga presentaban un peor rendimiento global y una mayor persistencia en elecciones desfavorables en el IGT.
- La peor realización del IGT por parte de los pacientes con EP y fatiga, sugiere que éstos enfermos presentan una inadecuada percepción de los marcadores somáticos, hecho que puede repercutir en los procesos de toma de decisiones.
- Los resultados observados pueden integrarse siguiendo la hipótesis de A Chaudhuri. Así, los pacientes con EP y fatiga tendrían una alteración en los elementos motivacionales que regulan una actividad (mayor sintomatología depresiva, ansiosa y apatía) y una inadecuada interpretación de las señales vegetativas asociadas a una emoción (alteración de los marcadores somáticos). La conjunción de estas dos disfunciones conllevaría una inadecuada valoración del esfuerzo realizado.

## 8. Limitaciones

## **8.- LIMITACIONES**

Somos conscientes de que parte de la interpretación de los datos obtenidos se sustenta en el modelo hipotético de Chauhuri y que la generalización de los resultados del IGT a un proceso de toma de decisiones en condiciones de esfuerzo es parcialmente especulativa. Sin embargo, consideramos estos datos como un punto de partida para la comprensión de un síntoma no-motor frecuente pero del que se conoce muy poco de sus bases etiopatogénicas. Asumimos el riesgo que conlleva desarrollar una hipótesis en base a otra hipótesis, pero consideramos que la experiencia clínica nos incita a pensar que existe una base realista en la hipótesis de Chaudhuri. La práctica asistencial nos ha sugerido en múltiples ocasiones que las alteraciones en el proceso de toma de decisiones y la comorbilidad ansiosa y depresiva se asocian con la percepción de fatiga central tanto en pacientes con EP como en enfermos afectados de otras patologías que cursan con este síntoma. Queríamos también señalar que fatiga y apatía comparten algunos síntomas, pero no son dos conceptos totalmente superponibles. Por lo tanto, los resultados de nuestro estudio pueden considerarse como un argumento que apoya la teoría de Chaudhuri, aunque tienen un carácter parcial y preliminar.

Otras limitaciones del presente trabajo surgen del diseño transversal del mismo. Este tipo de diseños, limitan el poder de las inferencias realizadas y no permiten realizar generalizaciones causales. Para ello, deberían realizarse estudios de seguimiento para observar la direccionalidad de la relación entre los diferentes síntomas psicopatológicos y entre éstos y los resultados del IGT. Estudios de neuroimagen también permitirían profundizar en las bases neurobiológicas subyacentes a la asociación entre presencia de fatiga y peor rendimiento en el IGT.



La ausencia de grupo control limita la generalización de los resultados. Es decir, no podemos concluir que los pacientes con EP tienen más fatiga y psicopatología que las personas sanas o que presentan un peor rendimiento en el IGT. Por ello, estas conclusiones escapan de los objetivos principales del estudio. Éstos eran comparar el tipo de psicopatología asociada con la presencia de fatiga en la EP y analizar el rendimiento en el IGT de los pacientes con EP y fatiga, comparándolos con la psicopatología y el rendimiento neuropsicológico de los pacientes con EP sin fatiga, respectivamente.

Finalmente, destacar que la muestra se reclutó en un hospital de tercer nivel con una unidad de referencia en Trastornos del Movimiento. Esto puede haber sesgado los resultados por ser pacientes con una mayor gravedad clínica que las muestras de población comunitaria.

## 9. Bibliografía

## 9.- BIBLIOGRAFÍA

- Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Nielsen H, Kragh-Sorensen P. Risk of dementia in Parkinson's disease: a community-based, prospective study. *Neurology* 2001; 56: 730-6.
- Aarsland D, Bronnick K, Williams-Gray C, Weintraub D, Marder K, Kulisevsky J, et al. Mild cognitive impairment in Parkinson disease: a multicenter pooled analysis. *Neurology* 2010; 75: 1062-9.
- Aarsland D, Kurz MW. The epidemiology of dementia associated with Parkinson disease. *J Neurol Sci* 2010; 289: 18-22.
- Aarsland D, Larsen JP, Karlsen K, Lim NG, Tandberg E. Mental symptoms in Parkinson's disease are important contributors to caregiver distress. *Int J Geriatr Psychiatry* 1999; 14: 866-74.
- Aarsland D, Pahlhagen S, Ballard CG, Ehrt U, Svenningsson P. Depression in Parkinson disease--epidemiology, mechanisms and management. *Nat Rev Neurol* 2012; 8: 35-47.
- Abbott RD, Petrovitch H, White LR, Masaki KH, Tanner CM, Curb JD, et al. Frequency of bowel movements and the future risk of Parkinson's disease. *Neurology* 2001; 57: 456-62.
- Abbott RD, Ross GW, White LR, Tanner CM, Masaki KH, Nelson JS, et al. Excessive daytime sleepiness and subsequent development of Parkinson disease. *Neurology* 2005; 65: 1442-6.
- Abe K, Takanashi M, Yanagihara T. Fatigue in patients with Parkinson's disease. *Behav Neurol* 2000; 12: 103-6.
- Abercrombie ED, Keefe KA, DiFrischia DS, Zigmond MJ. Differential effect of stress on in vivo dopamine release in striatum, nucleus accumbens, and medial frontal cortex. *J Neurochem* 1989; 52: 1655-8.
- Albin RL, Young AB, Penney JB. The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends Neurosci* 1989; 12: 366-75.
- Alexander GE, Crutcher MD, DeLong MR. Basal ganglia-thalamocortical circuits: parallel substrates for motor, oculomotor, "prefrontal" and "limbic" functions. *Prog Brain Res* 1990; 85: 119-46.
- Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci* 1986; 9: 357-81.
- Alonso A, Rodriguez LA, Logroscino G, Hernan MA. Use of antidepressants and the risk of Parkinson's disease: a prospective study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80: 671-4.

- Alves G, Wentzel-Larsen T, Larsen JP. Is fatigue an independent and persistent symptom in patients with Parkinson disease? *Neurology* 2004; 63: 1908-11.
- American Psychiatric Association. Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, Texto Revisado (DSM-IV-TR); Fourth Edition. American Psychiatric Association, Washington, DC, 2000.
- Antonini A, Siri C, Santangelo G, Cilia R, Poletti M, Canesi M, et al. Impulsivity and compulsivity in drug-naïve patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011.
- Arabia G, Grossardt BR, Colligan RC, Bower JH, Maraganore DM, Ahlskog JE, et al. Novelty seeking and introversion do not predict the long-term risk of Parkinson disease. *Neurology*; 75: 349-57.
- Archibald NK, Clarke MP, Mosimann UP, Burn DJ. The retina in Parkinson's disease. *Brain* 2009; 132: 1128-45.
- Assogna F, Cravello L, Caltagirone C, Spalletta G. Anhedonia in Parkinson's disease: a systematic review of the literature. *Mov Disord* 2011; 26: 1825-34.
- Aston-Jones G, Rajkowski J, Cohen J. Locus coeruleus and regulation of behavioral flexibility and attention. *Prog Brain Res* 2000; 126: 165-82.
- Baba Y, Putzke JD, Whaley NR, Wszolek ZK, Uitti RJ. Gender and the Parkinson's disease phenotype. *J Neurol* 2005; 252: 1201-5.
- Baldereschi M, Di Carlo A, Rocca WA, Vanni P, Maggi S, Perissinotto E, et al. Parkinson's disease and parkinsonism in a longitudinal study: two-fold higher incidence in men. ILSA Working Group. Italian Longitudinal Study on Aging. *Neurology* 2000; 55: 1358-63.
- Ballanger B, Klinger H, Eche J, Lerond J, Vallet AE, Le Bars D, et al. Role of serotonergic 1A receptor dysfunction in depression associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011; 27: 84-9.
- Barbeau A. L-dopa therapy in Parkinson's disease: a critical review of nine years' experience. *Can Med Assoc J* 1969; 101: 59-68.
- Bardo MT, Donohew RL, Harrington NG. Psychobiology of novelty seeking and drug seeking behavior. *Behav Brain Res* 1996; 77: 23-43.
- Barnhart WJ, Makela EH, Latocha MJ. SSRI-induced apathy syndrome: a clinical review. *J Psychiatr Pract* 2004; 10: 196-9.
- Barone P, Antonini A, Colosimo C, Marconi R, Morgante L, Avarello TP, et al. The PRIAMO study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009; 24: 1641-9.

- Bayard S, Raffard S, Gely-Nargeot MC. Do facets of self-reported impulsivity predict decision-making under ambiguity and risk? Evidence from a community sample. *Psychiatry Res* 2011; 190: 322-6.
- Bechara A, Damasio H, Damasio AR, Lee GP. Different contributions of the human amygdala and ventromedial prefrontal cortex to decision-making. *J Neurosci* 1999; 19: 5473-81.
- Bechara A, Damasio H, Tranel D, Damasio AR. Deciding advantageously before knowing the advantageous strategy. *Science* 1997; 275: 1293-5.
- Bechara A, Tranel D, Damasio H. Characterization of the decision-making deficit of patients with ventromedial prefrontal cortex lesions. *Brain* 2000; 123 ( Pt 11): 2189-202.
- Bedard MA, Pillon B, Dubois B, Duchesne N, Masson H, Agid Y. Acute and long-term administration of anticholinergics in Parkinson's disease: specific effects on the subcortico-frontal syndrome. *Brain Cogn* 1999; 40: 289-313.
- Beiske AG, Loge JH, Hjermsstad MJ, Svensson E. Fatigue in Parkinson's disease: prevalence and associated factors. *Mov Disord* 2010; 25: 2456-60.
- Belarbi S, Hecham N, Lesage S, Kediha MI, Smail N, Benhassine T, et al. LRRK2 G2019S mutation in Parkinson's disease: a neuropsychological and neuropsychiatric study in a large Algerian cohort. *Parkinsonism Relat Disord* 2010; 16: 676-9.
- Benedetti MD, Bower JH, Maraganore DM, McDonnell SK, Peterson BJ, Ahlskog JE, et al. Smoking, alcohol, and coffee consumption preceding Parkinson's disease: a case-control study. *Neurology* 2000; 55: 1350-8.
- Benito-Leon J, Bermejo-Pareja F, Morales-Gonzalez JM, Porta-Etessam J, Trincado R, Vega S, et al. Incidence of Parkinson disease and parkinsonism in three elderly populations of central Spain. *Neurology* 2004; 62: 734-41.
- Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing. *J Roy Stat Soc* 1995; 57: 289-300.
- Berg D, Supprian T, Hofmann E, Zeiler B, Jager A, Lange KW, et al. Depression in Parkinson's disease: brainstem midline alteration on transcranial sonography and magnetic resonance imaging. *J Neurol* 1999; 246: 1186-93.
- Biggins CA, Boyd JL, Harrop FM, Madeley P, Mindham RH, Randall JI, et al. A controlled, longitudinal study of dementia in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 566-71.
- Biglan KM, Holloway RG, Jr., McDermott MP, Richard IH. Risk factors for somnolence, edema, and hallucinations in early Parkinson disease. *Neurology* 2007; 69: 187-95.

- Blonder LX, Slevin JT. Emotional dysfunction in Parkinson's disease. *Behav Neurol* 2011; 24: 201-17.
- Bodi N, Keri S, Nagy H, Moustafa A, Myers CE, Daw N, et al. Reward-learning and the novelty-seeking personality: a between- and within-subjects study of the effects of dopamine agonists on young Parkinson's patients. *Brain* 2009.
- Bohnen NI, Albin RL. The cholinergic system and Parkinson disease. *Behav Brain Res* 2011; 221: 564-73.
- Bohnen NI, Kaufer DI, Hendrickson R, Constantine GM, Mathis CA, Moore RY. Cortical cholinergic denervation is associated with depressive symptoms in Parkinson's disease and parkinsonian dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 641-3.
- Bohnen NI, Kaufer DI, Hendrickson R, Ivanko LS, Lopresti BJ, Constantine GM, et al. Cognitive correlates of cortical cholinergic denervation in Parkinson's disease and parkinsonian dementia. *J Neurol* 2006; 253: 242-7.
- Bonuccelli U, Lucetti C, Del Dotto P, Ceravolo R, Gambaccini G, Bernardini S, et al. Orthostatic hypotension in de novo Parkinson disease. *Arch Neurol* 2003; 60: 1400-4.
- Bower JH, Grossardt BR, Maraganore DM, Ahlskog JE, Colligan RC, Geda YE, et al. Anxious personality predicts an increased risk of Parkinson's disease. *Mov Disord*; 25: 2105-13.
- Braak H, Braak E, Yilmazer D, de Vos RA, Jansen EN, Bohl J, et al. Amygdala pathology in Parkinson's disease. *Acta Neuropathol* 1994; 88: 493-500.
- Braak H, Del Tredici K, Rub U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003; 24: 197-211.
- Braga-Neto P, da Silva-Junior FP, Sueli Monte F, de Bruin PF, de Bruin VM. Snoring and excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2004; 217: 41-5.
- Brand M, Labudda K, Kalbe E, Hilker R, Emmans D, Fuchs G, et al. Decision-making impairments in patients with Parkinson's disease. *Behav Neurol* 2004; 15: 77-85.
- Brand M, Labudda K, Markowitsch HJ. Neuropsychological correlates of decision-making in ambiguous and risky situations. *Neural Netw* 2006; 19: 1266-76.
- Bronner G, Royter V, Korczyn AD, Giladi N. Sexual dysfunction in Parkinson's disease. *J Sex Marital Ther* 2004; 30: 95-105.
- Brown RG, Dittner A, Findley L, Wessely SC. The Parkinson fatigue scale. *Parkinsonism Relat Disord* 2005; 11: 49-55.

- Bruck A, Portin R, Lindell A, Laihinen A, Bergman J, Haaparanta M, et al. Positron emission tomography shows that impaired frontal lobe functioning in Parkinson's disease is related to dopaminergic hypofunction in the caudate nucleus. *Neurosci Lett* 2001; 311: 81-4.
- Burn DJ, Tiangyou W, Allcock LM, Davison J, Chinnery PF. Allelic variation of a functional polymorphism in the serotonin transporter gene and depression in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2006; 12: 139-41.
- Buzas B, Max MB. Pain in Parkinson disease. *Neurology* 2004; 62: 2156-7.
- Campbell S, Marriott M, Nahmias C, MacQueen GM. Lower hippocampal volume in patients suffering from depression: a meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 598-607.
- Cardinal RN, Pennicott DR, Sugathapala CL, Robbins TW, Everitt BJ. Impulsive choice induced in rats by lesions of the nucleus accumbens core. *Science* 2001; 292: 2499-501.
- Carlsson T, Carta M, Winkler C, Bjorklund A, Kirik D. Serotonin neuron transplants exacerbate L-DOPA-induced dyskinesias in a rat model of Parkinson's disease. *J Neurosci* 2007; 27: 8011-22.
- Caseras X, Ávila C, Torrubia R. The measurement of individual differences in behavioral inhibition and behavioral activation systems: a comparison of personality scales. *Pers Individ Dif* 2003; 34: 999- 1013.
- Caseras X, Mataix-Cols D, Giampietro V, Rimes KA, Brammer M, Zelaya F, et al. Probing the working memory system in chronic fatigue syndrome: a functional magnetic resonance imaging study using the n-back task. *Psychosom Med* 2006; 68: 947-55.
- Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 2003; 301: 386-9.
- Caviness JN, Driver-Dunckley E, Connor DJ, Sabbagh MN, Hentz JG, Noble B, et al. Defining mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007; 22: 1272-7.
- Cella M, Dymond S, Cooper A. Impaired flexible decision-making in Major Depressive Disorder. *J Affect Disord* 2009; 124: 207-10.
- Cook DB, O'Connor PJ, Lange G, Steffener J. Functional neuroimaging correlates of mental fatigue induced by cognition among chronic fatigue syndrome patients and controls. *Neuroimage* 2007; 36: 108-22.
- Cools R, Altamirano L, D'Esposito M. Reversal learning in Parkinson's disease depends on medication status and outcome valence. *Neuropsychologia* 2006; 44: 1663-73.

- Cools R, Barker RA, Sahakian BJ, Robbins TW. L-Dopa medication remediates cognitive inflexibility, but increases impulsivity in patients with Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 2003; 41: 1431-41.
- Cotzias GC, Van Woert MH, Schiffer LM. Aromatic amino acids and modification of parkinsonism. *N Engl J Med* 1967; 276: 374-9.
- Cousins MS, Atherton A, Turner L, Salamone JD. Nucleus accumbens dopamine depletions alter relative response allocation in a T-maze cost/benefit task. *Behav Brain Res* 1996; 74: 189-97.
- Critchley M. *Butterworths Medical Dictionary*. Butterworths, London 1978.
- Cubo E, Benito-Leon J, Coronell C, Armesto D. Clinical correlates of apathy in patients recently diagnosed with Parkinson's disease: the ANIMO study. *Neuroepidemiology* 2012; 38: 48-55.
- Cubo E, Martin PM, Martin-Gonzalez JA, Rodriguez-Blazquez C, Kulisevsky J. Motor laterality asymmetry and nonmotor symptoms in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010; 25: 70-5.
- Czernecki V, Pillon B, Houeto JL, Pochon JB, Levy R, Dubois B. Motivation, reward, and Parkinson's disease: influence of dopatherapy. *Neuropsychologia* 2002; 40: 2257-67.
- Czernecki V, Schupbach M, Yaici S, Levy R, Bardinet E, Yelnik J, et al. Apathy following subthalamic stimulation in Parkinson disease: a dopamine responsive symptom. *Mov Disord* 2008; 23: 964-9.
- Chaudhuri A, Behan PO. Fatigue and basal ganglia. *J Neurol Sci* 2000; 179: 34-42.
- Chaudhuri A, Behan PO. Fatigue in neurological disorders. *Lancet* 2004; 363: 978-88.
- Chaudhuri KR, Yates L, Martinez-Martin P. The non-motor symptom complex of Parkinson's disease: a comprehensive assessment is essential. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2005; 5: 275-83.
- Chen L, Liu J, Ali U, Gui ZH, Hou C, Fan LL, et al. Chronic, systemic treatment with a metabotropic glutamate receptor 5 antagonist produces anxiolytic-like effects and reverses abnormal firing activity of projection neurons in the basolateral nucleus of the amygdala in rats with bilateral 6-OHDA lesions. *Brain Res Bull* 2011; 84: 215-23.
- Chen RC, Chang SF, Su CL, Chen TH, Yen MF, Wu HM, et al. Prevalence, incidence, and mortality of PD: a door-to-door survey in Ilan county, Taiwan. *Neurology* 2001; 57: 1679-86.
- Cho JW, Baik JS, Lee MS. Mesencephalic midline change on transcranial sonography in early Parkinson's disease patients with depression. *J Neurol Sci* 2011; 310: 50-2.



- Dagher A, Robbins TW. Personality, addiction, dopamine: insights from Parkinson's disease. *Neuron* 2009; 61(4): 502-10.
- Dalrymple-Alford JC, MacAskill MR, Nakas CT, Livingston L, Graham C, Crucian GP, et al. The MoCA: well-suited screen for cognitive impairment in Parkinson disease. *Neurology*; 75: 1717-25.
- Damasio AR. How the brain creates the mind. *Sci Am* 1999; 281: 112-7.
- Dauer W, Kholodilov N, Vila M, Trillat AC, Goodchild R, Larsen KE, et al. Resistance of alpha -synuclein null mice to the parkinsonian neurotoxin MPTP. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99: 14524-9.
- Dauer W, Przedborski S. Parkinson's disease: mechanisms and models. *Neuron* 2003; 39: 889-909.
- Davis C, Patte K, Levitan R, Reid C, Tweed S, Curtis C. From motivation to behaviour: a model of reward sensitivity, overeating, and food preferences in the risk profile for obesity. *Appetite* 2007; 48: 12-9.
- de la Fuente-Fernandez R. Frontostriatal cognitive staging in Parkinson's disease. *Parkinsons Dis* 2011; 2012: 561046.
- de Lau LM, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2006; 5: 525-35.
- de Lau LM, Giesbergen PC, de Rijk MC, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Incidence of parkinsonism and Parkinson disease in a general population: the Rotterdam Study. *Neurology* 2004; 63: 1240-4.
- Delazer M, Sinz H, Zamarian L, Stockner H, Seppi K, Wenning GK, et al. Decision making under risk and under ambiguity in Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 2009; 47: 1901-8.
- DeLuca J, Genova HM, Hillary FG, Wylie G. Neural correlates of cognitive fatigue in multiple sclerosis using functional MRI. *J Neurol Sci* 2008; 270: 28-39.
- Denburg NL, Tranel D, Bechara A. The ability to decide advantageously declines prematurely in some normal older persons. *Neuropsychologia* 2005; 43: 1099-106.
- Denk F, Walton ME, Jennings KA, Sharp T, Rushworth MF, Bannerman DM. Differential involvement of serotonin and dopamine systems in cost-benefit decisions about delay or effort. *Psychopharmacology (Berl)* 2005; 179: 587-96.
- Dissanayaka NN, Sellbach A, Matheson S, O'Sullivan JD, Silburn PA, Byrne GJ, et al. Anxiety disorders in Parkinson's disease: prevalence and risk factors. *Mov Disord* 2010; 25: 838-45.

- Dissanayaka NN, Silburn PA, O'Sullivan JD, Mellick GD. Serotonin and dopamine transporter genes do not influence depression in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009; 24: 111-5.
- Djaldetti R, Melamed E, Gadoth N. Abnormal skin wrinkling in the less affected side in hemiparkinsonism-a possible test for sympathetic dysfunction in Parkinson's disease. *Biomed Pharmacother* 2001; 55: 475-8.
- Djaldetti R, Shifrin A, Rogowski Z, Sprecher E, Melamed E, Yarnitsky D. Quantitative measurement of pain sensation in patients with Parkinson disease. *Neurology* 2004; 62: 2171-5.
- Djaldetti R, Ziv I, Melamed E. The mystery of motor asymmetry in Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2006; 5: 796-802.
- Dodd ML, Klos KJ, Bower JH, Geda YE, Josephs KA, Ahlskog JE. Pathological gambling caused by drugs used to treat Parkinson disease. *Arch Neurol* 2005; 62: 1377-81.
- Dodel RC, Du Y, Bales KR, Ling Z, Carvey PM, Paul SM. Caspase-3-like proteases and 6-hydroxydopamine induced neuronal cell death. *Brain Res Mol Brain Res* 1999; 64: 141-8.
- Drapier D, Drapier S, Sauleau P, Haegelen C, Raoul S, Biseul I, et al. Does subthalamic nucleus stimulation induce apathy in Parkinson's disease? *J Neurol* 2006; 253: 1083-91.
- Drijgers RL, Aalten P, Leentjens AF, Verhey FR. [Apathy: from symptom to syndrome]. *Tijdschr Psychiatr* 2010; 52: 397-405.
- Dubois B, Burn D, Goetz C, Aarsland D, Brown RG, Broe GA, et al. Diagnostic procedures for Parkinson's disease dementia: recommendations from the movement disorder society task force. *Mov Disord* 2007; 22: 2314-24.
- Dujardin K, Defebvre L, Krystkowiak P, Blond S, Destee A. Influence of chronic bilateral stimulation of the subthalamic nucleus on cognitive function in Parkinson's disease. *J Neurol* 2001; 248: 603-11.
- Dujardin K, Sockeel P, Delliaux M, Destee A, Defebvre L. Apathy may herald cognitive decline and dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009; 24: 2391-7.
- Dujardin K, Sockeel P, Devos D, Delliaux M, Krystkowiak P, Destee A, et al. Characteristics of apathy in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007; 22: 778-84.
- Dunn BD, Dagleish T, Lawrence AD. The somatic marker hypothesis: a critical evaluation. *Neurosci Biobehav Rev* 2006; 30: 239-71.

- Edison P, Rowe CC, Rinne JO, Ng S, Ahmed I, Kemppainen N, et al. Amyloid load in Parkinson's disease dementia and Lewy body dementia measured with [11C]PIB positron emission tomography. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79: 1331-8.
- Edwards LL, Pfeiffer RF, Quigley EM, Hofman R, Balluff M. Gastrointestinal symptoms in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1991; 6: 151-6.
- Ehrt U, Bronnick K, Leentjens AF, Larsen JP, Aarsland D. Depressive symptom profile in Parkinson's disease: a comparison with depression in elderly patients without Parkinson's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2006; 21: 252-8.
- Elsworth JD, Sandler M, Lees AJ, Ward C, Stern GM. The contribution of amphetamine metabolites of (-)-deprenyl to its antiparkinsonian properties. *J Neural Transm* 1982; 54: 105-10.
- Emre M. Dementia associated with Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2003; 2: 229-37.
- Epstein JN, Johnson D, Conners CK. Conners' Adult ADHD Diagnostic Interview for DSM IV. North Tonawanda, NY: Multi Health Systems, INC 2000.
- Erdal KJ. Depressive symptom patterns in patients with Parkinson's disease and other older adults. *J Clin Psychol* 2001; 57: 1559-69.
- Ernst M, Bolla K, Mouratidis M, Contoreggi C, Matochik JA, Kurian V, et al. Decision-making in a risk-taking task: a PET study. *Neuropsychopharmacology* 2002; 26: 682-91.
- Erro R, Pappata S, Amboni M, Vicidomini C, Longo K, Santangelo G, et al. Anxiety is associated with striatal dopamine transporter availability in newly diagnosed untreated Parkinson's disease patients. *Parkinsonism Relat Disord* 2012.
- Euteneuer F, Schaefer F, Stuermer R, Boucsein W, Timmermann L, Barbe MT, et al. Dissociation of decision-making under ambiguity and decision-making under risk in patients with Parkinson's disease: a neuropsychological and psychophysiological study. *Neuropsychologia* 2009; 47: 2882-90.
- Evans AH, Katzenschlager R, Paviour D, O'Sullivan JD, Appel S, Lawrence AD, et al. Punding in Parkinson's disease: its relation to the dopamine dysregulation syndrome. *Mov Disord* 2004; 19: 397-405.
- Evans AH, Lawrence AD, Potts J, Appel S, Lees AJ. Factors influencing susceptibility to compulsive dopaminergic drug use in Parkinson disease. *Neurology* 2005; 65: 1570-4.
- Even C, Weintraub D. Is depression in Parkinson's disease (PD) a specific entity? *J Affect Disord* 2012; 139: 103-12.
- Factor SA, Feustel PJ, Friedman JH, Comella CL, Goetz CG, Kurlan R, et al. Longitudinal outcome of Parkinson's disease patients with psychosis. *Neurology* 2003; 60: 1756-61.

- Fahim S, van Duijn CM, Baker FM, Launer L, Breteler MM, Schudel WJ, et al. A study of familial aggregation of depression, dementia and Parkinson's disease. *Eur J Epidemiol* 1998; 14: 233-8.
- Fasano A, Petrovic I. Insights into pathophysiology of punding reveal possible treatment strategies. *Mol Psychiatry* 2010; 15: 560-73.
- Fearnley JM, Lees AJ. Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain* 1991; 114 ( Pt 5): 2283-301.
- Feldmann A, Trauninger A, Toth L, Kotek G, Kosztolanyi P, Illes E, et al. Atrophy and decreased activation of fronto-parietal attention areas contribute to higher visual dysfunction in posterior cortical atrophy. *Psychiatry Res* 2008; 164: 178-84.
- Fenelon G. Psychosis in Parkinson's disease: phenomenology, frequency, risk factors, and current understanding of pathophysiologic mechanisms. *CNS Spectr* 2008; 13: 18-25.
- Fenelon G, Mahieux F, Huon R, Ziegler M. Hallucinations in Parkinson's disease: prevalence, phenomenology and risk factors. *Brain* 2000; 123 ( Pt 4): 733-45.
- Fernandez HH, Friedman JH. Punding on L-dopa. *Mov Disord* 1999; 14: 836-8.
- Ferreira JJ, Desboeuf K, Galitzky M, Thalamas C, Brefel-Courbon C, Fabre N, 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: 209-14.
- First MB, Gibbon M, Spitzer RL, Williams JB, Benjamin L. Structured Clinical Interview for DSM–IV Axis I Disorders (SCID–I) – Clinical Version. American Psychiatric Press 1997.
- Fleminger S. Left-sided Parkinson's disease is associated with greater anxiety and depression. *Psychol Med* 1991; 21: 629-38.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12: 189-98.
- Foltynie T, Brayne CE, Robbins TW, Barker RA. The cognitive ability of an incident cohort of Parkinson's patients in the UK. The CamPaIGN study. *Brain* 2004; 127: 550-60.
- Ford B. Pain in Parkinson's disease. *Clin Neurosci* 1998; 5: 63-72.
- Ford B. Pain in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010; 25 Suppl 1: S98-103.
- Forsaa EB, Larsen JP, Wentzel-Larsen T, Goetz CG, Stebbins GT, Aarsland D, et al. A 12-year population-based study of psychosis in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2010; 67: 996-1001.

- Fox SH, Chuang R, Brotchie JM. Serotonin and Parkinson's disease: On movement, mood, and madness. *Mov Disord* 2009; 24: 1255-66.
- Frank MJ, Seeberger LC, O'Reilly R C. By carrot or by stick: cognitive reinforcement learning in parkinsonism. *Science* 2004; 306: 1940-3.
- Friedman JH. Punding on levodopa. *Biol Psychiatry* 1994; 36: 350-1.
- Frisina PG, Haroutunian V, Libow LS. The neuropathological basis for depression in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2009; 15: 144-8.
- Gaenslen A, Swid I, Liepelt-Scarfone I, Godau J, Berg D. The patients' perception of prodromal symptoms before the initial diagnosis of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011; 26: 653-8.
- Gallagher DA, O'Sullivan SS, Evans AH, Lees AJ, Schrag A. Pathological gambling in Parkinson's disease: risk factors and differences from dopamine dysregulation. An analysis of published case series. *Mov Disord* 2007; 22: 1757-63.
- Garber CE, Friedman JH. Effects of fatigue on physical activity and function in patients with Parkinson's disease. *Neurology* 2003; 60: 1119-24.
- Garcia-Ramos R, Villanueva C, del Val J, Matias-Guiu J. [Apathy in Parkinson's disease]. *Neurologia* 2010; 25: 40-50.
- Gerlach M, Double K, Riederer P, Hirsch E, Jellinger K, Jenner P, et al. Iron in the Parkinsonian substantia nigra. *Mov Disord* 1997; 12: 258-60.
- Gescheidt T, Czekoova K, Urbanek T, Marecek R, Mikl M, Kubikova R, et al. Iowa Gambling Task in patients with early-onset Parkinson's disease: strategy analysis. *Neurol Sci* 2012.
- Ghika J, Ghika-Schmid F, Fankhauser H, Assal G, Vingerhoets F, Albanese A, et al. Bilateral contemporaneous posteroventral pallidotomy for the treatment of Parkinson's disease: neuropsychological and neurological side effects. Report of four cases and review of the literature. *J Neurosurg* 1999; 91: 313-21.
- Giladi N, Weitzman N, Schreiber S, Shabtai H, Peretz C. New onset heightened interest or drive for gambling, shopping, eating or sexual activity in patients with Parkinson's disease: the role of dopamine agonist treatment and age at motor symptoms onset. *J Psychopharmacol* 2007; 21: 501-6.
- Giovannoni G, O'Sullivan JD, Turner K, Manson AJ, Lees AJ. Hedonistic homeostatic dysregulation in patients with Parkinson's disease on dopamine replacement therapies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68: 423-8.
- Goetz CG. Hallucinations in Parkinson's disease: the clinical syndrome. *Adv Neurol* 1999; 80: 419-23.

- Goetz CG, Ouyang B, Negron A, Stebbins GT. Hallucinations and sleep disorders in PD: ten-year prospective longitudinal study. *Neurology* 2010; 75: 1773-9.
- Golden CJ. Test de colores y palabras de STROOP [Stroop color and word test]. Madrid, Spain: TEA 1994.
- Goldstein DS. Dysautonomia in Parkinson's disease: neurocardiological abnormalities. *Lancet Neurol* 2003; 2: 669-76.
- Goldstein DS, Holmes C, Sewell L, Pechnik S, Kopin IJ. Effects of carbidopa and entacapone on the metabolic fate of the norepinephrine prodrug L-DOPS. *J Clin Pharmacol* 2011a; 51: 66-74.
- Goldstein DS, Sewell L, Sharabi Y. Autonomic dysfunction in PD: a window to early detection? *J Neurol Sci* 2011b; 310: 118-22.
- Gonera EG, van't Hof M, Berger HJ, van Weel C, Horstink MW. Symptoms and duration of the prodromal phase in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1997; 12: 871-6.
- Gorwood P. Neurobiological mechanisms of anhedonia. *Dialogues Clin Neurosci* 2008; 10: 291-9.
- Goudriaan AE, Grekin ER, Sher KJ. Decision making and binge drinking: a longitudinal study. *Alcohol Clin Exp Res* 2007; 31: 928-38.
- Grabenhorst F, Rolls ET. Value, pleasure and choice in the ventral prefrontal cortex. *Trends Cogn Sci* 2011; 15: 56-67.
- Gupta R, Kosciak TR, Bechara A, Tranel D. The amygdala and decision-making. *Neuropsychologia* 2011; 49: 760-6.
- Haaxma CA, Bloem BR, Borm GF, Oyen WJ, Leenders KL, Eshuis S, et al. Gender differences in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 819-24.
- Hagell P, Brundin L. Towards an understanding of fatigue in Parkinson disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80: 489-92.
- Halliday GM, McCann H. The progression of pathology in Parkinson's disease. *Ann N Y Acad Sci* 2010; 1184: 188-95.
- Halliday GM, Song YJ, Harding AJ. Striatal beta-amyloid in dementia with Lewy bodies but not Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2011; 118: 713-9.
- Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; 23: 56-62.
- Hansel A, von Kanel R. The ventro-medial prefrontal cortex: a major link between the autonomic nervous system, regulation of emotion, and stress reactivity? *Biopsychosoc Med* 2008; 2: 21.

- Harding AJ, Broe GA, Halliday GM. Visual hallucinations in Lewy body disease relate to Lewy bodies in the temporal lobe. *Brain* 2002a; 125: 391-403.
- Harding AJ, Stimson E, Henderson JM, Halliday GM. Clinical correlates of selective pathology in the amygdala of patients with Parkinson's disease. *Brain* 2002b; 125: 2431-45.
- Harnois C, Di Paolo T. Decreased dopamine in the retinas of patients with Parkinson's disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990; 31: 2473-5.
- Hartmann A, Mouatt-Prigent A, Vila M, Abbas N, Perier C, Faucheux BA, et al. Increased expression and redistribution of the antiapoptotic molecule Bcl-xL in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis* 2002; 10: 28-32.
- Hartmann A, Troadec JD, Hunot S, Kikly K, Faucheux BA, Mouatt-Prigent A, et al. Caspase-8 is an effector in apoptotic death of dopaminergic neurons in Parkinson's disease, but pathway inhibition results in neuronal necrosis. *J Neurosci* 2001; 21: 2247-55.
- Harvey SB, Wadsworth M, Wessely S, Hotopf M. The relationship between prior psychiatric disorder and chronic fatigue: evidence from a national birth cohort study. *Psychol Med* 2008; 38: 933-40.
- Havlikova E, Rosenberger J, Nagyova I, Middel B, Dubayova T, Gdovinova Z, et al. Clinical and psychosocial factors associated with fatigue in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2008a; 14: 187-92.
- Havlikova E, van Dijk JP, Rosenberger J, Nagyova I, Middel B, Dubayova T, et al. Fatigue in Parkinson's disease is not related to excessive sleepiness or quality of sleep. *J Neurol Sci* 2008b; 270: 107-13.
- Hawkes CH, Shephard BC, Daniel SE. Olfactory dysfunction in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62: 436-46.
- He Y, Lee T, Leong SK. 6-Hydroxydopamine induced apoptosis of dopaminergic cells in the rat substantia nigra. *Brain Res* 2000; 858: 163-6.
- Hely MA, Reid WG, Adena MA, Halliday GM, Morris JG. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord* 2008; 23: 837-44.
- Hirsch EC, Hunot S. Neuroinflammation in Parkinson's disease: a target for neuroprotection? *Lancet Neurol* 2009; 8: 382-97.
- Hobson P, Meara J. Risk and incidence of dementia in a cohort of older subjects with Parkinson's disease in the United Kingdom. *Mov Disord* 2004; 19: 1043-9.
- Hocherman S, Giladi N. Visuomotor control abnormalities in patients with unilateral parkinsonism. *Neurology* 1998; 50: 1648-54.

- Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 1967; 17: 427-42.
- Holroyd S, Currie L, Wooten GF. Prospective study of hallucinations and delusions in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70: 734-8.
- Holthoff-Detto VA, Kessler J, Herholz K, Bonner H, Pietrzyk U, Wurker M, et al. Functional effects of striatal dysfunction in Parkinson disease. *Arch Neurol* 1997; 54: 145-50.
- Holthoff VA, Vieregge P, Kessler J, Pietrzyk U, Herholz K, Bonner J, et al. Discordant twins with Parkinson's disease: positron emission tomography and early signs of impaired cognitive circuits. *Ann Neurol* 1994; 36: 176-82.
- Hollander E, Wong CM. Obsessive-compulsive spectrum disorders. *J Clin Psychiatry* 1995; 56 Suppl 4: 3-6; discussion 53-5.
- Howell N, Elson JL, Chinnery PF, Turnbull DM. mtDNA mutations and common neurodegenerative disorders. *Trends Genet* 2005; 21: 583-6.
- Huang C, Mattis P, Tang C, Perrine K, Carbon M, Eidelberg D. Metabolic brain networks associated with cognitive function in Parkinson's disease. *Neuroimage* 2007; 34: 714-23.
- Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 181-4.
- Hughes TA, Ross HF, Mindham RH, Spokes EG. Mortality in Parkinson's disease and its association with dementia and depression. *Acta Neurol Scand* 2004; 110: 118-23.
- Hyman SE, Malenka RC, Nestler EJ. Neural mechanisms of addiction: the role of reward-related learning and memory. *Annu Rev Neurosci* 2006; 29: 565-98.
- Ibarretxe-Bilbao N, Junque C, Tolosa E, Marti MJ, Valldeoriola F, Bargallo N, et al. Neuroanatomical correlates of impaired decision-making and facial emotion recognition in early Parkinson's disease. *Eur J Neurosci* 2009; 30: 1162-71.
- Iranzo A, Santamaria J, Tolosa E. The clinical and pathophysiological relevance of REM sleep behavior disorder in neurodegenerative diseases. *Sleep Med Rev* 2009; 13: 385-401.
- Isaias IU, Siri C, Cilia R, De Gaspari D, Pezzoli G, Antonini A. The relationship between impulsivity and impulse control disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008; 23: 411-5.
- Isella V, Melzi P, Grimaldi M, Iurlaro S, Piolti R, Ferrarese C, et al. Clinical, neuropsychological, and morphometric correlates of apathy in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002; 17: 366-71.



- Ishihara L, Brayne C. A systematic review of depression and mental illness preceding Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 2006; 113: 211-20.
- Jacob EL, Gatto NM, Thompson A, Bordelon Y, Ritz B. Occurrence of depression and anxiety prior to Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2010; 16: 576-81.
- Jacobs H, Heberlein I, Vieregge A, Vieregge P. Personality traits in young patients with Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 2001; 103: 82-7.
- Jacquemont S, Hagerman RJ, Leehey MA, Hall DA, Levine RA, Brunberg JA, et al. Penetrance of the fragile X-associated tremor/ataxia syndrome in a premutation carrier population. *JAMA* 2004; 291: 460-9.
- Jain S, Goldstein DS. Cardiovascular dysautonomia in Parkinson disease: from pathophysiology to pathogenesis. *Neurobiol Dis* 2012; 46: 572-80.
- Janet P. *Les Obsessions et la Psychasthénie*. vol. 1, Alcan, Paris 1903.
- Janvin C, Aarsland D, Larsen JP, Hugdahl K. Neuropsychological profile of patients with Parkinson's disease without dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2003; 15: 126-31.
- Janvin CC, Larsen JP, Aarsland D, Hugdahl K. Subtypes of mild cognitive impairment in Parkinson's disease: progression to dementia. *Mov Disord* 2006; 21: 1343-9.
- Jellinger KA. A critical evaluation of current staging of alpha-synuclein pathology in Lewy body disorders. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1792: 730-40.
- Jenner P, Olanow CW. Oxidative stress and the pathogenesis of Parkinson's disease. *Neurology* 1996; 47: S161-70.
- Jeon BS, Jackson-Lewis V, Burke RE. 6-Hydroxydopamine lesion of the rat substantia nigra: time course and morphology of cell death. *Neurodegeneration* 1995; 4: 131-7.
- Jokinen P, Bruck A, Aalto S, Forsback S, Parkkola R, Rinne JO. Impaired cognitive performance in Parkinson's disease is related to caudate dopaminergic hypofunction and hippocampal atrophy. *Parkinsonism Relat Disord* 2009; 15: 88-93.
- Kaasinen V, Nurmi E, Bergman J, Eskola O, Solin O, Sonninen P, et al. Personality traits and brain dopaminergic function in Parkinson's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 13272-7.
- Kaasinen V, Rinne JO. Functional imaging studies of dopamine system and cognition in normal aging and Parkinson's disease. *Neurosci Biobehav Rev* 2002; 26: 785-93.
- Kano O, Yoshii Y, Criderbring D, Ikeda K, Iwasaki Y. Depressive symptoms in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2011; 125: e19.

- Kapogiannis D, Mooshagian E, Champion P, Grafman J, Zimmermann TJ, Ladit KC, et al. Reward processing abnormalities in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011; 26: 1451-7.
- Kerenyi L, Ricaurte GA, Schretlen DJ, McCann U, Varga J, Mathews WB, et al. Positron emission tomography of striatal serotonin transporters in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2003; 60: 1223-9.
- Kessing LV, Andersen PK. Does the risk of developing dementia increase with the number of episodes in patients with depressive disorder and in patients with bipolar disorder? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1662-6.
- Kirsch-Darrow L, Fernandez HH, Marsiske M, Okun MS, Bowers D. Dissociating apathy and depression in Parkinson disease. *Neurology* 2006; 67: 33-8.
- Kirsch-Darrow L, Zahodne LB, Marsiske M, Okun MS, Foote KD, Bowers D. The trajectory of apathy after deep brain stimulation: from pre-surgery to 6 months post-surgery in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2011; 17: 182-8.
- Kish SJ, Rajput A, Gilbert J, Rozdilsky B, Chang LJ, Shannak K, et al. Elevated gamma-aminobutyric acid level in striatal but not extrastriatal brain regions in Parkinson's disease: correlation with striatal dopamine loss. *Ann Neurol* 1986; 20: 26-31.
- Kish SJ, Tong J, Hornykiewicz O, Rajput A, Chang LJ, Guttman M, et al. Preferential loss of serotonin markers in caudate versus putamen in Parkinson's disease. *Brain* 2008; 131: 120-31.
- Kiziltan G, Ozekmekci S, Ertan S, Ertan T, Erginoz E. Relationship between age and subtypes of psychotic symptoms in Parkinson's disease. *J Neurol* 2007; 254: 448-52.
- Klos KJ, Bower JH, Josephs KA, Matsumoto JY, Ahlskog JE. Pathological hypersexuality predominantly linked to adjuvant dopamine agonist therapy in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Parkinsonism Relat Disord* 2005; 11: 381-6.
- Kobayakawa M, Koyama S, Mimura M, Kawamura M. Decision making in Parkinson's disease: Analysis of behavioral and physiological patterns in the Iowa gambling task. *Mov Disord* 2008; 23: 547-52.
- Kobayakawa M, Tsuruya N, Kawamura M. Sensitivity to reward and punishment in Parkinson's disease: an analysis of behavioral patterns using a modified version of the Iowa gambling task. *Parkinsonism Relat Disord* 2010; 16: 453-7.
- Koller W, Vetere-Overfield B, Gray C, Alexander C, Chin T, Dolezal J, et al. Environmental risk factors in Parkinson's disease. *Neurology* 1990; 40: 1218-21.
- Koller WC. Sensory symptoms in Parkinson's disease. *Neurology* 1984; 34: 957-9.

- Koran LM, Faber RJ, Aboujaoude E, Large MD, Serpe RT. Estimated prevalence of compulsive buying behavior in the United States. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 1806-12.
- Kortte KB, Horner MD, Windham WK. The trail making test, part B: cognitive flexibility or ability to maintain set? *Appl Neuropsychol* 2002; 9: 106-9.
- Kostic VS, Lecic D, Doder M, Marinkovic J, Filipovic S. Prolactin and cortisol responses to fenfluramine in Parkinson's disease. *Biol Psychiatry* 1996; 40: 769-75.
- Kringelbach ML. The human orbitofrontal cortex: linking reward to hedonic experience. *Nat Rev Neurosci* 2005; 6: 691-702.
- Kruger R, Hardt C, Tschentscher F, Jackel S, Kuhn W, Muller T, et al. Genetic analysis of immunomodulating factors in sporadic Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2000; 107: 553-62.
- Kuhn S, Schubert F, Gallinat J. Structural correlates of trait anxiety: reduced thickness in medial orbitofrontal cortex accompanied by volume increase in nucleus accumbens. *J Affect Disord* 2011; 134: 315-9.
- Kulisevsky J. Role of dopamine in learning and memory: implications for the treatment of cognitive dysfunction in patients with Parkinson's disease. *Drugs Aging* 2000; 16: 365-79.
- Kumar A, Mann S, Sossi V, Ruth TJ, Stoessl AJ, Schulzer M, et al. [11C]DTBZ-PET correlates of levodopa responses in asymmetric Parkinson's disease. *Brain* 2003; 126: 2648-55.
- Laakso A, Wallius E, Kajander J, Bergman J, Eskola O, Solin O, et al. Personality traits and striatal dopamine synthesis capacity in healthy subjects. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 904-10.
- Lang AE, Quinn N, Brincat S, Marsden CD, Parkes JD. Pergolide in late-stage Parkinson disease. *Ann Neurol* 1982; 12: 243-7.
- Lange KW, Wells FR, Jenner P, Marsden CD. Altered muscarinic and nicotinic receptor densities in cortical and subcortical brain regions in Parkinson's disease. *J Neurochem* 1993; 60: 197-203.
- Langston JW, Ballard P, Tetrud JW, Irwin I. Chronic Parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis. *Science* 1983; 219: 979-80.
- Lavretsky H, Ballmaier M, Pham D, Toga A, Kumar A. Neuroanatomical characteristics of geriatric apathy and depression: a magnetic resonance imaging study. *Am J Geriatr Psychiatry* 2007; 15: 386-94.

- Lawrence AD, Goerendt IK, Brooks DJ. Impaired recognition of facial expressions of anger in Parkinson's disease patients acutely withdrawn from dopamine replacement therapy. *Neuropsychologia* 2007a; 45: 65-74.
- Lawrence AJ, Blackwell AD, Barker RA, Spagnolo F, Clark L, Aitken MR, et al. Predictors of punning in Parkinson's disease: results from a questionnaire survey. *Mov Disord* 2007b; 22: 2339-45.
- Le Jeune F, Drapier D, Bourguignon A, Peron J, Mesbah H, Drapier S, et al. Subthalamic nucleus stimulation in Parkinson disease induces apathy: a PET study. *Neurology* 2009; 73: 1746-51.
- Lee AH, Weintraub D. Psychosis in Parkinson's disease without dementia: Common and comorbid with other non-motor symptoms. *Mov Disord* 2012; 27: 858-63.
- Leentjens AF, Dujardin K, Marsh L, Martinez-Martin P, Richard IH, Starkstein SE, et al. Anxiety rating scales in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Mov Disord* 2008a; 23: 2015-25.
- Leentjens AF, Dujardin K, Marsh L, Martinez-Martin P, Richard IH, Starkstein SE, et al. Apathy and anhedonia rating scales in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Mov Disord* 2008b; 23: 2004-14.
- Leentjens AF, Dujardin K, Marsh L, Richard IH, Starkstein SE, Martinez-Martin P. Anxiety rating scales in Parkinson's disease: a validation study of the Hamilton anxiety rating scale, the Beck anxiety inventory, and the hospital anxiety and depression scale. *Mov Disord* 2011; 26: 407-15.
- Leentjens AF, Scholtissen B, Vreeling FW, Verhey FR. The serotonergic hypothesis for depression in Parkinson's disease: an experimental approach. *Neuropsychopharmacology* 2006; 31: 1009-15.
- Levy G, Schupf N, Tang MX, Cote LJ, Louis ED, Mejia H, et al. Combined effect of age and severity on the risk of dementia in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2002; 51: 722-9.
- Levy ML, Cummings JL, Fairbanks LA, Masterman D, Miller BL, Craig AH, et al. Apathy is not depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1998; 10: 314-9.
- Levy R, Czernecki V. Apathy and the basal ganglia. *J Neurol* 2006; 253 Suppl 7: VII54-61.
- Levy R, Dubois B. Apathy and the functional anatomy of the prefrontal cortex-basal ganglia circuits. *Cereb Cortex* 2006; 16: 916-28.
- Li X, Lu ZL, D'Argembeau A, Ng M, Bechara A. The Iowa Gambling Task in fMRI images. *Hum Brain Mapp* 2010; 31: 410-23.

- Liou HH, Tsai MC, Chen CJ, Jeng JS, Chang YC, Chen SY, et al. Environmental risk factors and Parkinson's disease: a case-control study in Taiwan. *Neurology* 1997; 48: 1583-8.
- Litvan I, Goldman JG, Troster AI, Schmand BA, Weintraub D, Petersen RC, et al. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Mov Disord* 2012; 27: 349-56.
- Lorist MM, Boksem MA, Ridderinkhof KR. Impaired cognitive control and reduced cingulate activity during mental fatigue. *Brain Res Cogn Brain Res* 2005; 24: 199-205.
- Lou JS, Kearns G, Oken B, Sexton G, Nutt J. Exacerbated physical fatigue and mental fatigue in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2001; 16: 190-6.
- Luque R, Villagrán JM. *Psicopatología de la apatía*. Ed Trotta 2000; *Psicopatología descriptiva: nuevas tendencias*: 187- 224.
- Luthar SS, Cicchetti D, Becker B. The construct of resilience: a critical evaluation and guidelines for future work. *Child Dev* 2000; 71: 543-62.
- Lyons KE, Hubble JP, Troster AI, Pahwa R, Koller WC. Gender differences in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 1998; 21: 118-21.
- Llebaria G, Pagonabarraga J, Martinez-Corral M, Garcia-Sanchez C, Pascual-Sedano B, Gironell A, et al. Neuropsychological correlates of mild to severe hallucinations in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010; 25: 2785-91.
- MacDonald BK, Cockerell OC, Sander JW, Shorvon SD. The incidence and lifetime prevalence of neurological disorders in a prospective community-based study in the UK. *Brain* 2000; 123 ( Pt 4): 665-76.
- Mace JL, Porter RJ, Dalrymple-Alford JC, Anderson TJ. The effects of acute tryptophan depletion on mood in patients with Parkinson's disease and the healthy elderly. *J Psychopharmacol* 2010; 24: 615-9.
- Maeshima H, Baba H, Nakano Y, Satomura E, Namekawa Y, Takebayashi N, et al. Residual memory dysfunction in recurrent major depressive disorder-A longitudinal study from Juntendo University Mood Disorder Project. *J Affect Disord* 2012.
- Magerkurth C, Schnitzer R, Braune S. Symptoms of autonomic failure in Parkinson's disease: prevalence and impact on daily life. *Clin Auton Res* 2005; 15: 76-82.
- Maldonado G, Greenland S. Simulation Study of Confounder-Selection Strategies. *Am J Epidemiology* 1993; 138: 923-36.
- Mandal MK, Asthana HS, Pandey R, Sarbadhikari S. Cerebral laterality in affect and affective illness: a review. *J Psychol* 1996; 130: 447-59.

- Marder K, Levy G, Louis ED, Mejia-Santana H, Cote L, Andrews H, et al. Familial aggregation of early- and late-onset Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2003; 54: 507-13.
- Marek K, Innis R, van Dyck C, Fussell B, Early M, Eberly S, et al. [123I]beta-CIT SPECT imaging assessment of the rate of Parkinson's disease progression. *Neurology* 2001; 57: 2089-94.
- Marek K, Jennings D. Can we image premotor Parkinson disease? *Neurology* 2009; 72: S21-6.
- Maricle RA, Nutt JG, Valentine RJ, Carter JH. Dose-response relationship of levodopa with mood and anxiety in fluctuating Parkinson's disease: a double-blind, placebo-controlled study. *Neurology* 1995; 45: 1757-60.
- Marin RS. Apathy: a neuropsychiatric syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1991; 3: 243-54.
- Marsden CD. Parkinson's disease in twins. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987; 50: 105-6.
- Marshall GA, Fairbanks LA, Tekin S, Vinters HV, Cummings JL. Neuropathologic correlates of apathy in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006; 21: 144-7.
- Martinez-Martin P, Falup Pecurariu C, Odin P, van Hilten JJ, Antonini A, Rojo-Abuin JM, et al. Gender-related differences in the burden of non-motor symptoms in Parkinson's disease. *J Neurol* 2012; 259: 1639-47.
- Marttila RJ, Kaprio J, Koskenvuo M, Rinne UK. Parkinson's disease in a nationwide twin cohort. *Neurology* 1988; 38: 1217-9.
- Matsui H, Nishinaka K, Oda M, Niikawa H, Komatsu K, Kubori T, et al. Depression in Parkinson's disease. Diffusion tensor imaging study. *J Neurol* 2007; 254: 1170-3.
- Mattila PM, Rinne JO, Helenius H, Dickson DW, Roytta M. Alpha-synuclein-immunoreactive cortical Lewy bodies are associated with cognitive impairment in Parkinson's disease. *Acta Neuropathol* 2000; 100: 285-90.
- Mattila PM, Roytta M, Lonnberg P, Marjamaki P, Helenius H, Rinne JO. Choline acetyltransferase activity and striatal dopamine receptors in Parkinson's disease in relation to cognitive impairment. *Acta Neuropathol* 2001; 102: 160-6.
- Mayberg HS, Starkstein SE, Sadzot B, Preziosi T, Andrezejewski PL, Dannals RF, et al. Selective hypometabolism in the inferior frontal lobe in depressed patients with Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1990; 28: 57-64.

- Mayeux R, Denaro J, Hemenegildo N, Marder K, Tang MX, Cote LJ, et al. A population-based investigation of Parkinson's disease with and without dementia. Relationship to age and gender. *Arch Neurol* 1992; 49: 492-7.
- Mayeux R, Marder K, Cote LJ, Denaro J, Hemenegildo N, Mejia H, et al. The frequency of idiopathic Parkinson's disease by age, ethnic group, and sex in northern Manhattan, 1988-1993. *Am J Epidemiol* 1995; 142: 820-7.
- Mayeux R, Stern Y, Williams JB, Cote L, Frantz A, Dyrenfurth I. Clinical and biochemical features of depression in Parkinson's disease. *Am J Psychiatry* 1986; 143: 756-9.
- McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, Feldman H, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology* 2005; 65: 1863-72.
- Menza M. The personality associated with Parkinson's disease. *Curr Psychiatry Rep* 2000; 2: 421-6.
- Menza M, Dobkin RD, Marin H, Bienfait K. Sleep disturbances in Parkinson's disease. *Mov Disord*; 25 Suppl 1: S117-22.
- Menza MA, Golbe LI, Cody RA, Forman NE. Dopamine-related personality traits in Parkinson's disease. *Neurology* 1993a; 43: 505-8.
- Menza MA, Palermo B, DiPaola R, Sage JI, Ricketts MH. Depression and anxiety in Parkinson's disease: possible effect of genetic variation in the serotonin transporter. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1999; 12: 49-52.
- Menza MA, Robertson-Hoffman DE, Bonapace AS. Parkinson's disease and anxiety: comorbidity with depression. *Biol Psychiatry* 1993b; 34: 465-70.
- Merims D, Giladi N. Dopamine dysregulation syndrome, addiction and behavioral changes in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2008; 14: 273-80.
- Meyer PM, Strecker K, Kendziorra K, Becker G, Hesse S, Woelpl D, et al. Reduced alpha4beta2\*-nicotinic acetylcholine receptor binding and its relationship to mild cognitive and depressive symptoms in Parkinson disease. *Arch Gen Psychiatry* 2009; 66: 866-77.
- Micieli G, Tosi P, Marcheselli S, Cavallini A. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease. *Neurol Sci* 2003; 24 Suppl 1: S32-4.
- Milad MR, Orr SP, Lasko NB, Chang Y, Rauch SL, Pitman RK. Presence and acquired origin of reduced recall for fear extinction in PTSD: results of a twin study. *J Psychiatr Res* 2008; 42: 515-20.
- Mimura M, Oeda R, Kawamura M. Impaired decision-making in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2006; 12: 169-75.

- Miu AC, Heilman RM, Houser D. Anxiety impairs decision-making: psychophysiological evidence from an Iowa Gambling Task. *Biol Psychol* 2008; 77: 353-8.
- Miwa H, Miwa T. Fatigue in patients with Parkinson's disease: impact on quality of life. *Intern Med* 2011; 50: 1553-8.
- Miyasaki JM, Al Hassan K, Lang AE, Voon V. Punding prevalence in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007; 22: 1179-81.
- Montgomery EB, Jr., Baker KB, Lyons K, Koller WC. Abnormal performance on the PD test battery by asymptomatic first-degree relatives. *Neurology* 1999; 52: 757-62.
- Morens DM, Davis JW, Grandinetti A, Ross GW, Popper JS, White LR. Epidemiologic observations on Parkinson's disease: incidence and mortality in a prospective study of middle-aged men. *Neurology* 1996; 46: 1044-50.
- Mossner R, Henneberg A, Schmitt A, Syagailo YV, Grassle M, Hennig T, et al. Allelic variation of serotonin transporter expression is associated with depression in Parkinson's disease. *Mol Psychiatry* 2001; 6: 350-2.
- Muller U, Wachter T, Barthel H, Reuter M, von Cramon DY. Striatal [123I]beta-CIT SPECT and prefrontal cognitive functions in Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2000; 107: 303-19.
- Muslimovic D, Post B, Speelman JD, Schmand B. Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease. *Neurology* 2005; 65: 1239-45.
- Mylius V, Brebbermann J, Dohmann H, Engau I, Oertel WH, Moller JC. Pain sensitivity and clinical progression in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011; 26: 2220-5.
- Nagatsu T, Sawada M. Biochemistry of postmortem brains in Parkinson's disease: historical overview and future prospects. *J Neural Transm Suppl* 2007: 113-20.
- Nakamura T, Hirayama M, Hara T, Hama T, Watanabe H, Sobue G. Does cardiovascular autonomic dysfunction contribute to fatigue in Parkinson's disease? *Mov Disord* 2011; 26: 1869-74.
- Nater UM, Jones JF, Lin JM, Maloney E, Reeves WC, Heim C. Personality features and personality disorders in chronic fatigue syndrome: a population-based study. *Psychother Psychosom* 2010; 79: 312-8.
- Negre-Pages L, Grandjean H, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL, Fourrier A, Lepine JP, et al. Anxious and depressive symptoms in Parkinson's disease: the French cross-sectionnal DoPaMiP study. *Mov Disord* 2010; 25: 157-66.
- Nirenberg MJ, Waters C. Compulsive eating and weight gain related to dopamine agonist use. *Mov Disord* 2006; 21: 524-9.



- Noble EP. Addiction and its reward process through polymorphisms of the D2 dopamine receptor gene: a review. *Eur Psychiatry* 2000; 15: 79-89.
- Nussbaum RL, Ellis CE. Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2003; 348: 1356-64.
- O'Sullivan SS, Evans AH, Lees AJ. Punding in Parkinson's disease. *Pract Neurol* 2007; 7: 397-9.
- Okun MS, McDonald WM, DeLong MR. Refractory nonmotor symptoms in male patients with Parkinson disease due to testosterone deficiency: a common unrecognized comorbidity. *Arch Neurol* 2002; 59: 807-11.
- Olanow CW. The pathogenesis of cell death in Parkinson's disease--2007. *Mov Disord* 2007; 22 Suppl 17: S335-42.
- Olanow CW, Schapira AH, Agid Y. Neuroprotection for Parkinson's disease: prospects and promises. *Ann Neurol* 2003; 53 Suppl 3: S1-2.
- Oppenheimer DR. Lateral horn cells in progressive autonomic failure. *J Neurol Sci* 1980; 46: 393-404.
- Oquendo MA, Baca-García E, Graver R, Morales M, Montalbán V, Mann JJ. Spanish adaptation of the Barratt Impulsiveness Scale (BIS). *Eur J Psychiatry* 2001; 15: 147-55.
- Pagonabarraga J, Garcia-Sanchez C, Llebaria G, Pascual-Sedano B, Gironell A, Kulisevsky J. Controlled study of decision-making and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007; 22: 1430-5.
- Pagonabarraga J, Llebaria G, Garcia-Sanchez C, Pascual-Sedano B, Gironell A, Kulisevsky J. A prospective study of delusional misidentification syndromes in Parkinson's disease with dementia. *Mov Disord* 2008; 23: 443-8.
- Pardini M, Krueger F, Raymont V, Grafman J. Ventromedial prefrontal cortex modulates fatigue after penetrating traumatic brain injury. *Neurology* 2010; 74: 749-54.
- Parkinson J. An essay on the shaking palsy. 1817. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2002; 14: 223-36; discussion 222.
- Pavese N, Metta V, Bose SK, Chaudhuri KR, Brooks DJ. Fatigue in Parkinson's disease is linked to striatal and limbic serotonergic dysfunction. *Brain* 2010; 133: 3434-43.
- Pedersen KF, Alves G, Aarsland D, Larsen JP. Occurrence and risk factors for apathy in Parkinson disease: a 4-year prospective longitudinal study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009a; 80: 1279-82.

- Pedersen KF, Alves G, Bronnick K, Aarsland D, Tysnes OB, Larsen JP. Apathy in drug-naive patients with incident Parkinson's disease: the Norwegian ParkWest study. *J Neurol* 2009b; 257: 217-23.
- Pena-Casanova J, Quinones-Ubeda S, Quintana-Aparicio M, Aguilar M, Badenes D, Molinuevo JL, et al. Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): norms for verbal span, visuospatial span, letter and number sequencing, trail making test, and symbol digit modalities test. *Arch Clin Neuropsychol* 2009; 24: 321-41.
- Perretta JG, Pari G, Beninger RJ. Effects of Parkinson disease on two putative nondeclarative learning tasks: probabilistic classification and gambling. *Cogn Behav Neurol* 2005; 18: 185-92.
- Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999; 56: 303-8.
- Pfeiffer RF. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2003; 2: 107-16.
- Pfeiffer RF. Gastrointestinal, urological, and sexual dysfunction in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010; 25 Suppl 1: S94-7.
- Pluck GC, Brown RG. Apathy in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73: 636-42.
- Poewe W, Gerstenbrand F, Ransmayr G, Ploer S. Premorbid personality of Parkinson patients. *J Neural Transm Suppl* 1983; 19: 215-24.
- Poletti M, Frosini D, Lucetti C, Del Dotto P, Ceravolo R, Bonuccelli U. Decision making in de novo Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010; 25: 1432-6.
- Poletti M, Frosini D, Pagni C, Lucetti C, Del Dotto P, Ceravolo R, et al. Alexithymia is associated with depression in de novo Parkinson's disease. *Psychother Psychosom* 2011; 80: 251-3.
- Politis M, Wu K, Loane C, Kiferle L, Molloy S, Brooks DJ, et al. Staging of serotonergic dysfunction in Parkinson's disease: an in vivo 11C-DASB PET study. *Neurobiol Dis* 2010; 40: 216-21.
- Pondal M, Marras C, Miyasaki J, Moro E, Armstrong MJ, Strafella AP, et al. Clinical features of dopamine agonist withdrawal syndrome in a movement disorders clinic. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012.
- Ponsen MM, Stoffers D, Booij J, van Eck-Smit BL, Wolters E, Berendse HW. Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2004; 56: 173-81.

- Pontone G, Williams JR, Bassett SS, Marsh L. Clinical features associated with impulse control disorders in Parkinson disease. *Neurology* 2006; 67: 1258-61.
- Pontone GM, Williams JR, Anderson KE, Chase G, Goldstein SA, Grill S, et al. Prevalence of anxiety disorders and anxiety subtypes in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009; 24: 1333-8.
- Prediger RD, Matheus FC, Schwarzbald ML, Lima MM, Vital MA. Anxiety in Parkinson's disease: a critical review of experimental and clinical studies. *Neuropharmacology* 2011; 62: 115-24.
- Prevost C, Pessiglione M, Metereau E, Clery-Melin ML, Dreher JC. Separate valuation subsystems for delay and effort decision costs. *J Neurosci* 2010; 30: 14080-90.
- Priyadarshi A, Khuder SA, Schaub EA, Shrivastava S. A meta-analysis of Parkinson's disease and exposure to pesticides. *Neurotoxicology* 2000; 21: 435-40.
- Quinn NP, Toone B, Lang AE, Marsden CD, Parkes JD. Dopa dose-dependent sexual deviation. *Br J Psychiatry* 1983; 142: 296-8.
- Rabey JM. Hallucinations and psychosis in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2009; 15 Suppl 4: S105-10.
- Rabinak CA, Nirenberg MJ. Dopamine agonist withdrawal syndrome in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2010; 67: 58-63.
- Rajput AH, Offord KP, Beard CM, Kurland LT. Epidemiology of parkinsonism: incidence, classification, and mortality. *Ann Neurol* 1984; 16: 278-82.
- Ray RD, Zald DH. Anatomical insights into the interaction of emotion and cognition in the prefrontal cortex. *Neurosci Biobehav Rev* 2011; 36: 479-501.
- Reid WG, Hely MA, Morris JG, Broe GA, Adena M, Sullivan DJ, et al. A longitudinal of Parkinson's disease: clinical and neuropsychological correlates of dementia. *J Clin Neurosci* 1996; 3: 327-33.
- Reid WG, Hely MA, Morris JG, Loy C, Halliday GM. Dementia in Parkinson's disease: a 20-year neuropsychological study (Sydney Multicentre Study). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; 82: 1033-7.
- Reijnders JS, Ehrt U, Lousberg R, Aarsland D, Leentjens AF. The association between motor subtypes and psychopathology in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2009; 15: 379-82.
- Reijnders JS, Ehrt U, Weber WE, Aarsland D, Leentjens AF. A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008; 23: 183-9; quiz 313.
- Reijnders JS, Scholtissen B, Weber WE, Aalten P, Verhey FR, Leentjens AF. Neuroanatomical correlates of apathy in Parkinson's disease: A magnetic

- resonance imaging study using voxel-based morphometry. *Mov Disord* 2010; 25: 2318-25.
- Reitan R, Wolfson R. *The Halstead-Reitan Neuropsychological Test Battery*. Tuscon, AZ: Neuropsychology Press 1985.
- Reitan RM. Validity of the trail making test as an indicator of organic damage. *Perceptual and Motor Skills* 1958; 8: 271-276.
- Remy P, Doder M, Lees A, Turjanski N, Brooks D. Depression in Parkinson's disease: loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system. *Brain* 2005; 128: 1314-22.
- Richard IH, Schiffer RB, Kurlan R. Anxiety and Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1996; 8: 383-92.
- Riedel O, Heuser I, Klotsche J, Dodel R, Wittchen HU. Occurrence risk and structure of depression in Parkinson disease with and without dementia: results from the GEPAD Study. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2011; 23: 27-34.
- Riedel O, Klotsche J, Spottke A, Deuschl G, Forstl H, Henn F, et al. Cognitive impairment in 873 patients with idiopathic Parkinson's disease. Results from the German Study on Epidemiology of Parkinson's Disease with Dementia (GEPAD). *J Neurol* 2008; 255: 255-64.
- Roane DM, Yu M, Feinberg TE, Rogers JD. Hypersexuality after pallidal surgery in Parkinson disease. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 2002; 15: 247-51.
- Robert P, Onyike CU, Leentjens AF, Dujardin K, Aalten P, Starkstein S, et al. Proposed diagnostic criteria for apathy in Alzheimer's disease and other neuropsychiatric disorders. *Eur Psychiatry* 2009; 24: 98-104.
- Rocca WA, Grossardt BR, Peterson BJ, Bower JH, Trenerry MR, Ahlskog JE, et al. The Mayo Clinic cohort study of personality and aging: design and sampling, reliability and validity of instruments, and baseline description. *Neuroepidemiology* 2006; 26: 119-29.
- Roelcke U, Kappos L, Lechner-Scott J, Brunnschweiler H, Huber S, Ammann W, et al. Reduced glucose metabolism in the frontal cortex and basal ganglia of multiple sclerosis patients with fatigue: a 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography study. *Neurology* 1997; 48: 1566-71.
- Roselli F, Pisciotta NM, Pernecky R, Pennelli M, Aniello MS, De Caro MF, et al. Severity of neuropsychiatric symptoms and dopamine transporter levels in dementia with Lewy bodies: a 123I-FP-CIT SPECT study. *Mov Disord* 2009; 24: 2097-103.

- Rossi M, Gerschovich ER, de Achaval D, Perez-Lloret S, Cerquetti D, Cammarota A, et al. Decision-making in Parkinson's disease patients with and without pathological gambling. *Eur J Neurol* 2010; 17: 97-102.
- Rowe JB, Hughes L, Ghosh BC, Eckstein D, Williams-Gray CH, Fallon S, et al. Parkinson's disease and dopaminergic therapy--differential effects on movement, reward and cognition. *Brain* 2008; 131: 2094-105.
- Rylander G. Psychoses and the punding choreiform syndromes in addiction to central stimulant drugs. *Psychiatr Neurol* 1972; 75: 203-12.
- Saez-Francas N, Alegre J, Calvo N, Antonio Ramos-Quiroga J, Ruiz E, Hernandez-Vara J, et al. Attention-deficit hyperactivity disorder in chronic fatigue syndrome patients. *Psychiatry Res* 2012.
- Salamone JD, Cousins MS, Bucher S. Anhedonia or anergia? Effects of haloperidol and nucleus accumbens dopamine depletion on instrumental response selection in a T-maze cost/benefit procedure. *Behav Brain Res* 1994; 65: 221-9.
- Samuel W, Alford M, Hofstetter CR, Hansen L. Dementia with Lewy bodies versus pure Alzheimer disease: differences in cognition, neuropathology, cholinergic dysfunction, and synapse density. *J Neuropathol Exp Neurol* 1997; 56: 499-508.
- Sanchez-Ramos JR, Ortoll R, Paulson GW. Visual hallucinations associated with Parkinson disease. *Arch Neurol* 1996; 53: 1265-8.
- Santamaria J, Tolosa E, Valles A. Parkinson's disease with depression: a possible subgroup of idiopathic parkinsonism. *Neurology* 1986; 36: 1130-3.
- Sarazin M, Michon A, Pillon B, Samson Y, Canuto A, Gold G, et al. Metabolic correlates of behavioral and affective disturbances in frontal lobe pathologies. *J Neurol* 2003; 250: 827-33.
- Scott B, Borgman A, Engler H, Johnels B, Aquilonius SM. Gender differences in Parkinson's disease symptom profile. *Acta Neurol Scand* 2000; 102: 37-43.
- Schapira AH, Gu M, Taanman JW, Tabrizi SJ, Seaton T, Cleeter M, et al. Mitochondria in the etiology and pathogenesis of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1998; 44: S89-98.
- Schiorrning E. Psychopathology induced by 'speed drugs'. *Pharmacol Biochem Behav* 1981; 14 (Suppl 1): 109-122.
- Schrag A, Barone P, Brown RG, Leentjens AF, McDonald WM, Starkstein S, et al. Depression rating scales in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Mov Disord* 2007; 22: 1077-92.
- Schrag A, Jahanshahi M, Quinn N. What contributes to quality of life in patients with Parkinson's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69: 308-12.

- Sepulcre J, Masdeu JC, Goni J, Arrondo G, Velez de Mendizabal N, Bejarano B, et al. Fatigue in multiple sclerosis is associated with the disruption of frontal and parietal pathways. *Mult Scler* 2009; 15: 337-44.
- Shaffer HJ, Hall MN, Vander Bilt J. Estimating the prevalence of disordered gambling behavior in the United States and Canada: a research synthesis. *Am J Public Health* 1999; 89: 1369-76.
- Shallice T. Specific impairments of planning. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1982; 298: 199-209.
- Shiba M, Bower JH, Maraganore DM, McDonnell SK, Peterson BJ, Ahlskog JE, et al. Anxiety disorders and depressive disorders preceding Parkinson's disease: a case-control study. *Mov Disord* 2000; 15: 669-77.
- Shorter E. Chronic fatigue in historical perspective. *Chronic Fatigue Syndrome*, Chichester 1993: 6-22.
- Siddique H, Hynan LS, Weiner MF. Effect of a serotonin reuptake inhibitor on irritability, apathy, and psychotic symptoms in patients with Alzheimer's disease. *J Clin Psychiatry* 2009; 70: 915-8.
- Silveira-Moriyama L, Evans AH, Katzenschlager R, Lees AJ. Punding and dyskinesias. *Mov Disord* 2006; 21: 2214-7.
- Sims KS, Williams RS. The human amygdaloid complex: a cytologic and histochemical atlas using Nissl, myelin, acetylcholinesterase and nicotinamide adenine dinucleotide phosphate diaphorase staining. *Neuroscience* 1990; 36: 449-72.
- Singh A, Kandimala G, Dewey RB, Jr., O'Suilleabhain P. Risk factors for pathologic gambling and other compulsions among Parkinson's disease patients taking dopamine agonists. *J Clin Neurosci* 2007; 14: 1178-81.
- Slaughter JR, Slaughter KA, Nichols D, Holmes SE, Martens MP. Prevalence, clinical manifestations, etiology, and treatment of depression in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2001; 13: 187-96.
- Snider SR, Fahn S, Isgreen WP, Cote LJ. Primary sensory symptoms in parkinsonism. *Neurology* 1976; 26: 423-9.
- Sockeel P, Dujardin K, Devos D, Deneve C, Destee A, Defebvre L. The Lille apathy rating scale (LARS), a new instrument for detecting and quantifying apathy: validation in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 579-84.
- Sokoloff P, Giros B, Martres MP, Bouthenet ML, Schwartz JC. Molecular cloning and characterization of a novel dopamine receptor (D3) as a target for neuroleptics. *Nature* 1990; 347: 146-51.

- Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene RE. Manual for the State-Trait Anxiety Inventory, Palo Alto: Consulting Psychologists Press. 1970.
- Stacy MA, Murck H, Kroenke K. Responsiveness of motor and nonmotor symptoms of Parkinson disease to dopaminergic therapy. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010; 34: 57-61.
- Starkstein SE. Apathy in Parkinson's disease: diagnostic and etiological dilemmas. *Mov Disord* 2012; 27: 174-8.
- Stebbins GT, Goetz CG. Factor structure of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale: Motor Examination section. *Mov Disord* 1998; 13: 633-6.
- Steffens DC, Tupler LA, Ranga K, Krishnan R. Magnetic resonance imaging signal hypointensity and iron content of putamen nuclei in elderly depressed patients. *Psychiatry Res* 1998; 83: 95-103.
- Stein MB, Heuser IJ, Juncos JL, Uhde TW. Anxiety disorders in patients with Parkinson's disease. *Am J Psychiatry* 1990; 147: 217-20.
- Stout JC, Rodawalt WC, Siemers ER. Risky decision making in Huntington's disease. *J Int Neuropsychol Soc* 2001; 7: 92-101.
- Stroop JR. Studies of interferences in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology* 1935; 18: 643-662.
- Stuss DT. Differentiation of states and causes of apathy. In: Borod J. editors. *The neuropsychology of Emotion*. New York: Oxford University Press, 2000. p 340-63. 2000.
- Swanson R, Rogers RD, Sahakian BJ, Summers BA, Polkey CE, Robbins TW. Probabilistic learning and reversal deficits in patients with Parkinson's disease or frontal or temporal lobe lesions: possible adverse effects of dopaminergic medication. *Neuropsychologia* 2000; 38: 596-612.
- Tan EK, Lum SY, Wong MC. Restless legs syndrome in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2002; 196: 33-6.
- Tan LC. Mood disorders in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2012; 18 Suppl 1: S74-6.
- Tang J, Strafella AP. The frontostriatal circuitry and behavioral complications in PD. *Parkinsonism Relat Disord* 2012; 18 Suppl 1: S104-6.
- Tanner CM, Ottman R, Goldman SM, Ellenberg J, Chan P, Mayeux R, et al. Parkinson disease in twins: an etiologic study. *JAMA* 1999; 281: 341-6.
- Tellez N, Alonso J, Rio J, Tintore M, Nos C, Montalban X, et al. The basal ganglia: a substrate for fatigue in multiple sclerosis. *Neuroradiology* 2008; 50: 17-23.

- Thiebot MH, Le Bihan C, Soubrie P, Simon P. Benzodiazepines reduce the tolerance to reward delay in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 1985; 86: 147-52.
- Thiel A, Hilker R, Kessler J, Habedank B, Herholz K, Heiss WD. Activation of basal ganglia loops in idiopathic Parkinson's disease: a PET study. *J Neural Transm* 2003; 110: 1289-301.
- Thobois S, Ardouin C, Lhommee E, Klinger H, Lagrange C, Xie J, et al. Non-motor dopamine withdrawal syndrome after surgery for Parkinson's disease: predictors and underlying mesolimbic denervation. *Brain* 2010; 133: 1111-27.
- Tinaz S, Courtney MG, Stern CE. Focal cortical and subcortical atrophy in early Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011; 26: 436-41.
- Tiraboschi P, Hansen LA, Alford M, Merdes A, Masliah E, Thal LJ, et al. Early and widespread cholinergic losses differentiate dementia with Lewy bodies from Alzheimer disease. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59: 946-51.
- Tissingh G, Berendse HW, Bergmans P, DeWaard R, Drukarch B, Stoof JC, et al. Loss of olfaction in de novo and treated Parkinson's disease: possible implications for early diagnosis. *Mov Disord* 2001; 16: 41-6.
- Todes CJ, Lees AJ. The pre-morbid personality of patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985; 48: 97-100.
- Tomer R, Aharon-Peretz J. Novelty seeking and harm avoidance in Parkinson's disease: effects of asymmetric dopamine deficiency. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 972-5.
- Tomlinson CL, Stowe R, Patel S, Rick C, Gray R, Clarke CE. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010; 25: 2649-53.
- Toplak ME, Sorge GB, Benoit A, West RF, Stanovich KE. Decision-making and cognitive abilities: A review of associations between Iowa Gambling Task performance, executive functions, and intelligence. *Clin Psychol Rev* 2010; 30: 562-81.
- Torrubia R, Tobeña A. A scale for the assessment of susceptibility to punishment as a measure of anxiety: preliminary results. *Pers Individ Dif* 1984; 5: 371-5.
- Torta DM, Castelli L, Zibetti M, Lopiano L, Geminiani G. On the role of dopamine replacement therapy in decision-making, working memory, and reward in Parkinson's disease: Does the therapy-dose matter? *Brain Cogn* 2009.
- Troster AI, Stalp LD, Paolo AM, Fields JA, Koller WC. Neuropsychological impairment in Parkinson's disease with and without depression. *Arch Neurol* 1995; 52: 1164-9.



- Tucker KA, Potenza MN, Beauvais JE, Browndyke JN, Gottschalk PC, Kosten TR. Perfusion abnormalities and decision making in cocaine dependence. *Biol Psychiatry* 2004; 56: 527-30.
- Turmel H, Hartmann A, Parain K, Douhou A, Srinivasan A, Agid Y, et al. Caspase-3 activation in 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP)-treated mice. *Mov Disord* 2001; 16: 185-9.
- Turski L, Bressler K, Rettig KJ, Loschmann PA, Wachtel H. Protection of substantia nigra from MPP+ neurotoxicity by N-methyl-D-aspartate antagonists. *Nature* 1991; 349: 414-8.
- Uc EY, McDermott MP, Marder KS, Anderson SW, Litvan I, Como PG, et al. Incidence of and risk factors for cognitive impairment in an early Parkinson disease clinical trial cohort. *Neurology* 2009; 73: 1469-77.
- Uchiyama M, Nishio Y, Yokoi K, Hirayama K, Imamura T, Shimomura T, et al. Pareidolias: complex visual illusions in dementia with Lewy bodies. *Brain* 2012; 135: 2458-69.
- Uitti RJ, Tanner CM, Rajput AH, Goetz CG, Klawans HL, Thiessen B. Hypersexuality with antiparkinsonian therapy. *Clin Neuropharmacol* 1989; 12: 375-83.
- van der Hoorn A, Burger H, Leenders KL, de Jong BM. Handedness correlates with the dominant Parkinson side: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord* 2012; 27: 206-10.
- Vierregge P, Schiffke KA, Friedrich HJ, Muller B, Ludin HP. Parkinson's disease in twins. *Neurology* 1992; 42: 1453-61.
- Vila M, Jackson-Lewis V, Vukosavic S, Djaldetti R, Liberatore G, Offen D, et al. Bax ablation prevents dopaminergic neurodegeneration in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine mouse model of Parkinson's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 2837-42.
- Vila M, Przedborski S. Genetic clues to the pathogenesis of Parkinson's disease. *Nat Med* 2004; 10 Suppl: S58-62.
- Voon V, Gao J, Brezing C, Symmonds M, Ekanayake V, Fernandez H, et al. Dopamine agonists and risk: impulse control disorders in Parkinson's disease. *Brain* 2011; 134: 1438-46.
- Voon V, Hassan K, Zurowski M, de Souza M, Thomsen T, Fox S, et al. Prevalence of repetitive and reward-seeking behaviors in Parkinson disease. *Neurology* 2006a; 67: 1254-7.
- Voon V, Hassan K, Zurowski M, Duff-Canning S, de Souza M, Fox S, et al. Prospective prevalence of pathologic gambling and medication association in Parkinson disease. *Neurology* 2006b; 66: 1750-2.

- Voon V, Krack P, Lang AE, Lozano AM, Dujardin K, Schupbach M, et al. A multicentre study on suicide outcomes following subthalamic stimulation for Parkinson's disease. *Brain* 2008; 131: 2720-8.
- Voon V, Potenza MN, Thomsen T. Medication-related impulse control and repetitive behaviors in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol* 2007; 20: 484-92.
- Walsh K, Bennett G. Parkinson's disease and anxiety. *Postgrad Med J* 2001; 77: 89-93.
- Walter U, Hoepfner J, Prudente-Morrissey L, Horowski S, Herpertz SC, Benecke R. Parkinson's disease-like midbrain sonography abnormalities are frequent in depressive disorders. *Brain* 2007; 130: 1799-807.
- Walters AS, LeBrocq C, Passi V, Patel S, Hanna PA, Cohen B, et al. A preliminary look at the percentage of patients with Restless Legs Syndrome who also have Parkinson Disease, Essential Tremor or Tourette Syndrome in a single practice. *J Sleep Res* 2003; 12: 343-5.
- Walton ME, Bannerman DM, Alterescu K, Rushworth MF. Functional specialization within medial frontal cortex of the anterior cingulate for evaluating effort-related decisions. *J Neurosci* 2003; 23: 6475-9.
- Walton ME, Bannerman DM, Rushworth MF. The role of rat medial frontal cortex in effort-based decision making. *J Neurosci* 2002; 22: 10996-1003.
- Walton ME, Rudebeck PH, Bannerman DM, Rushworth MF. Calculating the cost of acting in frontal cortex. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1104: 340-56.
- Wang YS, Shi YM, Wu ZY, He YX, Zhang BZ. Parkinson's disease in China. Coordinational Group of Neuroepidemiology, PLA. *Chin Med J (Engl)* 1991; 104: 960-4.
- Waxman MJ, Durfee D, Moore M, Morantz RA, Koller W. Nutritional aspects and swallowing function of patients with Parkinson's disease. *Nutr Clin Pract* 1990; 5: 196-9.
- Wechsler D. Escala de Inteligencia Wechsler para Adultos (WAIS-III) [Wechsler intelligence scale for adults]. Madrid, Spain: TEA 1999.
- Weintraub D. Dopamine and impulse control disorders in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2008; 64 Suppl 2: S93-100.
- Weintraub D, Burn DJ. Parkinson's disease: the quintessential neuropsychiatric disorder. *Mov Disord* 2011; 26: 1022-31.
- Weintraub D, Koester J, Potenza MN, Siderowf AD, Stacy M, Voon V, et al. Impulse control disorders in Parkinson disease: a cross-sectional study of 3090 patients. *Arch Neurol* 2010; 67: 589-95.

- Weintraub D, Newberg AB, Cary MS, Siderowf AD, Moberg PJ, Kleiner-Fisman G, et al. Striatal dopamine transporter imaging correlates with anxiety and depression symptoms in Parkinson's disease. *J Nucl Med* 2005; 46: 227-32.
- Weintraub D, Siderowf AD, Potenza MN, Goveas J, Morales KH, Duda JE, et al. Association of dopamine agonist use with impulse control disorders in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2006; 63: 969-73.
- Weisskopf MG, Chen H, Schwarzschild MA, Kawachi I, Ascherio A. Prospective study of phobic anxiety and risk of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003; 18: 646-51.
- Wichmann T, DeLong MR. Functional neuroanatomy of the basal ganglia in Parkinson's disease. *Adv Neurol* 2003; 91: 9-18.
- Williams-Gray CH, Evans JR, Goris A, Foltynie T, Ban M, Robbins TW, et al. The distinct cognitive syndromes of Parkinson's disease: 5 year follow-up of the CamPaIGN cohort. *Brain* 2009; 132: 2958-69.
- Williams-Gray CH, Foltynie T, Brayne CE, Robbins TW, Barker RA. Evolution of cognitive dysfunction in an incident Parkinson's disease cohort. *Brain* 2007; 130: 1787-98.
- Williams-Gray CH, Foltynie T, Lewis SJ, Barker RA. Cognitive deficits and psychosis in Parkinson's disease: a review of pathophysiology and therapeutic options. *CNS Drugs* 2006; 20: 477-505.
- Winge K, Fowler CJ. Bladder dysfunction in Parkinsonism: mechanisms, prevalence, symptoms, and management. *Mov Disord* 2006; 21: 737-45.
- Wise RA, Murray A, Bozarth MA. Bromocriptine self-administration and bromocriptine-reinstatement of cocaine-trained and heroin-trained lever pressing in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 1990; 100: 355-60.
- Witjas T, Kaphan E, Azulay JP, Blin O, Ceccaldi M, Pouget J, et al. Nonmotor fluctuations in Parkinson's disease: frequent and disabling. *Neurology* 2002; 59: 408-13.
- Wolters E. Variability in the clinical expression of Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2008; 266: 197-203.
- Yu M, Roane DM, Miner CR, Fleming M, Rogers JD. Dimensions of sexual dysfunction in Parkinson disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2004; 12: 221-6.
- Zarow C, Lyness SA, Mortimer JA, Chui HC. Neuronal loss is greater in the locus coeruleus than nucleus basalis and substantia nigra in Alzheimer and Parkinson diseases. *Arch Neurol* 2003; 60: 337-41.
- Zgaljardic DJ, Foldi NS, Borod JC. Cognitive and behavioral dysfunction in Parkinson's disease: neurochemical and clinicopathological contributions. *J Neural Transm* 2004; 111: 1287-301.

Zhang JL, Yang JF, Chan P. No association between polymorphism of serotonin transporter gene and depression in Parkinson's disease in Chinese. *Neurosci Lett* 2009; 455: 155-8.

Ziv I, Avraham M, Michaelov Y, Djaldetti R, Dressler R, Zoldan J, et al. Enhanced fatigue during motor performance in patients with Parkinson's disease. *Neurology* 1998; 51: 1583-6.