

Alteraciones neuropsiquiátricas de pacientes con deterioro cognitivo leve y demencia asociada a la enfermedad de Parkinson

Nilton Custodio¹⁻³, Sheila Castro-Suarez⁴, Eder Herrera-Pérez^{1,5}, David Lira¹⁻³, Rosa Montesinos^{1,6}, Erik Guevara-Silva⁷, Liza Núñez del Prado⁸, Nora Rojas⁸.

RESUMEN

Los síntomas neuropsiquiátricos (SNP) son frecuentes en la enfermedad de Parkinson (EP), independientemente del estado cognitivo del paciente, pero son más frecuentes y severos en estadios avanzados de la enfermedad.

Objetivos: Conocer la frecuencia y tipo de SNP, mediante la aplicación de una escala de medición global en pacientes con EP. **Pacientes y métodos:** Prospectivamente se formaron tres grupos: 22 pacientes con diagnóstico de EP cognitivamente normales (EP-CN), 18 pacientes con deterioro cognitivo leve asociado a EP (EP-DCL), y 23 pacientes con demencia asociada a EP (DEP). Siguiendo un ordenado protocolo, los individuos fueron sometidos a evaluaciones sucesivas de cribado, diagnóstico y tipo de deterioro cognitivo, luego de los cuales, fueron evaluados mediante el *Neuropsychiatric Inventory* (NPI). **Resultados:** Los síntomas más comunes en pacientes con EP-CN y EP-DCL, fueron: depresión (68,1 % y 66,6 % respectivamente), ansiedad (63,6 % y 66,6 % respectivamente) y apatía (45,5 % y 55,5 % respectivamente); mientras que en pacientes con DEP, los síntomas más comunes fueron: ansiedad (60,9 %), problemas del sueño (52,2 %) y apatía (47,8 %). **Conclusiones:** Depresión, apatía y ansiedad son los tres síntomas más comúnmente reportados en pacientes con EP-CN, EP-DCL y DEP, con prevalencias para cada síntoma de aproximadamente 50 % de todos los casos (con excepción de depresión en DEP, presente en menos de la mitad de pacientes). Nuestro estudio llama la atención para analizar todo el espectro de las características conductuales en EP desde estadios tempranos.

Palabras clave: Cognición. Demencia. Enfermedad de Parkinson. Síntomas neuropsiquiátricos.

1. Unidad de Diagnóstico de Deterioro Cognitivo y Prevención de Demencia. Clínica Internacional. Lima, Perú.
2. Unidad de Investigación. Clínica Internacional. Lima, Perú.
3. Servicio de Neurología. Clínica Internacional. Lima, Perú.
4. Servicio de Neurología de la Conducta. Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas. Lima, Perú.
5. Unidad de Proyectos de Investigación. Instituto de Salud del Niño. Lima, Perú.
6. Servicio de Medicina de Rehabilitación. Clínica Internacional. Lima, Perú.
7. Departamento de Medicina. Hospital San Juan de Lurigancho. Lima, Perú.
8. Servicio de Neurología. Clínica Maison de Santé. Lima, Perú.

Cómo citar el artículo: Custodio N, Castro-Suarez S, Herrera-Pérez E, Lira D, Montesinos R, Guevara-Silva E, Núñez L, Rojas N. Alteraciones neuro-psiquiátricas de pacientes con deterioro cognitivo leve y demencia asociada a la enfermedad de Parkinson. *Interciencia*. 2013;4(3): 105-112.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Parkinson (EP) es un desorden neurodegenerativo caracterizado por síntomas motores como la bradicinesia, rigidez, inestabilidad postural y temblor, pero además presenta síntomas no motores, que incluyen trastornos de las funciones sensoriales, autonómicas, del sueño, cognitivas y de la conducta¹. Se ha planteado que el espectro clínico del deterioro cognitivo en pacientes con EP parece ser un *continuum* que puede ir desde el discreto compromiso restringido a dominios cognitivos específicos, pasando por el deterioro cognitivo leve (DCL) sin demencia (EP-DCL), hasta una franca demencia en los estadios finales (DEP)². En ese sentido, un gran porcentaje de pacientes desarrollará síntomas neuropsiquiátricos (SNP)^{3,4} — independientemente del compromiso de las funciones cognitivas— que contribuirán a disminuir su calidad de vida y a incrementar la carga de su cuidador. La depresión es frecuente, puede alcanzar prevalencias de hasta 40 %, y puede incluir apatía, ansiedad, escasa motivación y/o quejas motoras inespecíficas⁵. No está claro si la depresión es reactiva al diagnóstico de EP, a las limitaciones del movimiento, la pérdida de la independencia, o si es una condición clínica distinta —resultado de la neurodegeneración dopaminérgica y/o no dopaminérgica que ocurre en la EP⁶—. Los síntomas psicóticos pueden alcanzar prevalencias del 21 al 46 %, y pueden ser tan leves (sueños vívidos, ilusiones visuales e ideas de presencia) como severos (ideación paranoide, alucinaciones visuales, alucinaciones auditivas, falsas identificaciones)⁷. Las alucinaciones son cuatro veces más comunes en individuos con DEP, que en pacientes con EP sin demencia. Fenomenológicamente, los síntomas psicóticos de la DEP son indistinguibles de los de la demencia con cuerpos de Lewy, pero su incidencia es mucho mayor en esta última^{7,8}. Las alucinaciones son predominantemente visuales, y pueden ser también auditivas o táctiles, en cuyo caso, usualmente coexisten con las primeras. Las alucinaciones generalmente involucran a personas o animales, y pueden o no, perturbar la tranquilidad del paciente³. Las delusiones pueden involucrar la creencia de la infidelidad sexual del cónyuge, y suele ser muy estresante tanto para el paciente como para los cuidadores. Por otro lado,

los SNP pueden también ser desencadenados por cambios en el tratamiento de síntomas motores con drogas antiparkinsonianas, no obstante, la relación causa-efecto aún no ha sido establecida. De hecho, las variaciones de los niveles plasmáticos pico-dosis de levodopa, no parecen ser un desencadenante directo⁹. En ese sentido, los inhibidores de la catecolortometiltransferasa que prolongan la duración de acción de levodopa, son los que menos probabilidad tienen de agravar los síntomas psicóticos, comparados con otras drogas antiparkinsonianas. Muchos estudios de agonistas de dopamina reportan efectos adversos como alucinaciones, sin embargo, no existen comparaciones directas de los agonistas para evaluar si estas aparentes diferencias son significativas^{10,11}. Con la finalidad de conocer la frecuencia y tipo de SNP, así como los resultados de la aplicación de una escala de medición global en pacientes con EP-CN, EP-DCL y DEP, planteamos el presente estudio de investigación en la Unidad de diagnóstico de deterioro cognitivo y prevención de demencia de la Clínica Internacional.

PACIENTES Y MÉTODOS

Participantes: Se diseñó un estudio descriptivo comparativo que incluyó a 63 individuos seleccionados de forma abierta, que acudieron a la Unidad de diagnóstico de deterioro cognitivo y prevención de demencia de la Clínica Internacional, entre enero de 2008 y diciembre de 2012. Se estudió a los siguientes grupos: 22 individuos con diagnóstico de EP-CN, 18 con EP-DCL, y 23 con DEP, según severidad de síntomas de demencia, basados en la escala *Clinical Dementia Rating* (CDR)¹². Los criterios de inclusión de este estudio fueron: individuos de ambos sexos, mayores de 50 años de edad, diagnosticados de EP de acuerdo a los criterios clínicos de la *United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank*¹³, el estadio de la EP fue establecido según la escala de Hoehn-Yahr¹⁴, y para los pacientes con diagnóstico de demencia nos basamos en los criterios de la cuarta edición del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-IV)¹⁵, con un inicio de los síntomas cognitivos de por lo menos un año después del diagnóstico de EP. Los pacientes fueron tratados a criterio de los neurólogos del estudio, con levodopa y/o pramipexole, para el

manejo de los síntomas motores, y con neurolépticos, antidepresivos y/o benzodiacepinas para los SNP. Los criterios de exclusión fueron: individuos con dificultad para realizar las pruebas cognitivas debido a problemas auditivos, visuales u otros problemas físicos que pudieran interferir con su desempeño, individuos no hispanohablantes, con bajo nivel de instrucción (definido como aquellos con menos de cuatro años de educación), con puntaje mayor a 4 en los criterios del índice modificado de Hachinski, con patología cerebro-vascular concomitante, con antecedentes de adicción o abuso de sustancias, e individuos con deterioro cognitivo explicado por otras causas, tales como hipotiroidismo, deficiencia de vitamina B12, hepatopatía, nefropatía crónica, neuro-infecciones (infección asociada a VIH, sífilis), traumatismo cráneo encefálico severo, hematoma subdural, entre otras.

Todos los participantes y sus cuidadores (según fuera el caso) firmaron un consentimiento informado de acuerdo con las guías éticas para investigación con sujetos humanos. El protocolo de estudio fue aprobado por la Unidad de Investigación de la Clínica Internacional y el Comité de Ética de la Universidad San Martín de Porres.

Evaluación clínica y neuropsicológica: los individuos con EP fueron sometidos a evaluaciones sucesivas de cribado, diagnóstico de demencia y tipo de demencia. Durante la fase de cribado, los individuos recibieron una evaluación clínica integral y rindieron pruebas cognitivas breves, que incluyeron: *Mini Mental State Examination* (MMSE)¹⁶, prueba de dibujo de reloj-versión de Manos (PDR-M)¹⁷ y *Pfeffer Functional Activities Questionnaire* (PFAQ)¹⁸. Los individuos que tuvieron puntajes por debajo de lo establecido para este protocolo de investigación, por lo menos en una de las pruebas de cribado, fueron sometidos a una segunda evaluación, en la cual se realizó un segundo MMSE y PDR-M por un evaluador distinto al que realizó la fase de cribado. El punto de corte en el MMSE, para sospecha de demencia, fue ajustado según años de educación: 27 para individuos con más de 7 años de educación, 23 para aquellos con 4 a 7 años de educación, 22 para aquellos con 1 a 3 años de educación, y 18 para los iletrados. La PDR-M evalúa la capacidad del individuo para poner sobre un círculo dibujado, los números del 1 al 12, tal como van en un reloj, y luego evalúa la

dirección y proporcionalidad de las manecillas del reloj al intentar plasmar las 11:10 horas. El puntaje máximo es 10, y en individuos peruanos el puntaje menor a 7, indica compromiso cognitivo¹⁷. El PFAQ incluye 11 preguntas acerca de las actividades de la vida diaria, con rangos de puntaje de 0 a 3 según la severidad de la discapacidad para cada actividad. El puntaje máximo es 33, y el puntaje mayor de 5 indica compromiso funcional¹⁸. Los individuos que confirmaron deterioro cognitivo en las segundas pruebas, fueron sometidos a exámenes sanguíneos como niveles de hemoglobina, glucosa, úrea, creatinina, pruebas de función hepática (TGO y TGP), niveles séricos de albúmina y globulina, dosaje de vitamina B12 y ácido fólico, descarte de sífilis (VDRL), descarte de infección por VIH (Elisa VIH), perfil tiroideo (T3, T4 y TSH), niveles de electrolitos séricos (sodio, potasio y cloro), así como tomografía cerebral y/o resonancia magnética cerebral, evaluación de síntomas depresivos (*Beck Depression Inventory*, BDI-II) para descartar deterioro cognitivo asociado a depresión, y se aplicó la adaptación peruana del *Addenbrooke's Cognitive examination* (ACE)¹⁹ y la escala CDR¹². En la última fase, y con los resultados de los exámenes hematológicos, imágenes cerebrales e informe neuropsicológico, se realizó el diagnóstico por tipo de demencia, mediante consenso entre neurólogos y neuropsicólogos del equipo. Los pacientes con pruebas de cribado normales, fueron evaluados con una prueba neuro-psicológica estándar, para discriminar entre pacientes con EP-CN y pacientes con EP-DCL. La batería neuropsicológica estaba conformada por las siguientes pruebas: *Logical Memory Subtest del Weschler Memory Scale* revisado para memoria verbal, y figura compleja de Rey para memoria viso-espacial. Para funciones ejecutivas, evaluamos categorización con el *Wisconsin Card Sorting Test* (WCST), dígitos hacia delante para el span de atención, *Trail Making Test* (TMT) A y B para atención alternada, test de colores y palabras de *Stroop* para inhibición, dígitos hacia atrás para memoria de trabajo y fluencia verbal para planificación de material verbal. Para evaluar lenguaje, usamos fluencia semántica y test de denominación de Boston; mientras que para las habilidades viso-perceptuales empleamos copia de dibujos de Strub y Black y test de cubos del WAIS-III. La batería neuropsiquiátrica estuvo constituida por el *Neuropsychiatric Inventory*²⁰ (NPI) de 12 ítems. En los casos del test de colores y palabras de Stroop y el TMT A y B, los valores fueron ajustados para minimizar un

posible efecto del enlentecimiento motor del paciente con EP.

Análisis de datos: Los pacientes con diagnóstico de EP fueron divididos en tres grupos según la evaluación clínica, neurológica y neuropsicológica:

Pacientes con enfermedad de Parkinson cognitivamente normales (EP-CN): fueron los pacientes con diagnóstico de EP y evaluación neuropsicológica normal.

Pacientes con deterioro cognitivo leve asociado a enfermedad de Parkinson (EP-DCL): pacientes con EP y quejas cognitivas inespecíficas referidas por el paciente o sus familiares, o reporte de una relativa declinación en la función cognitiva durante el último año —ya sea por el paciente o un cuidador, y corroborado por la evaluación neuropsicológica— con ausencia de demencia y de alteraciones en las actividades de la vida diaria.

Pacientes con demencia asociada a enfermedad de Parkinson (DEP): Incluye a los pacientes con EP y demencia según criterios de DSM-IV, cuya demencia empezó un año después del inicio de los síntomas motores de la EP y sin características de demencia con cuerpos de Lewy.

Los SNP fueron evaluados según NPI²⁰, e incluye 12 síntomas: delirios, alucinaciones, agitación/agresividad, depresión/disforia, ansiedad, euforia, apatía, desinhibición, irritabilidad, conducta motora aberrante, cambios en el ritmo del sueño y cambios en el apetito. La presencia o ausencia de cada SNP

se evaluó asignando el valor <1> a la presencia de un síntoma y <0> a su ausencia. En seguida, los síntomas fueron evaluados tanto en severidad (rango de 0 a 3), como en frecuencia (rango de 0 a 4). Finalmente un puntaje de intensidad fue calculado al multiplicar los puntajes de severidad y frecuencia (rango de 0 a 12 para cada SNP). El puntaje total del NPI se obtuvo al sumar los 12 puntajes de intensidad (rango de 0 a 144).

Las variables demográficas fueron comparadas entre los tres grupos utilizando análisis de varianza (ANOVA) de una vía con comparaciones *post hoc* de Bonferroni cuando fuera necesario. Para aquellas variables categóricas (por ejemplo, el género), las proporciones fueron comparadas utilizando la prueba de Chi-cuadrado. Para evaluar los SNP, utilizamos medidas de tendencia central, mediante la puntuación promedio de cada ítem individual de todos los pacientes, de aquellos pacientes que mostraron por lo menos algún SNP y la proporción de aquellos que obtuvieron una puntuación mayor o igual a 4 en cada ítem del NPI.

RESULTADOS

En esta muestra de pacientes con EP no encontramos diferencias estadísticamente significativas respecto a edad, género, años de educación, duración de la EP expresada en años, y rendimiento en el inventario de depresión (Test T, $p = 0,55$; $p = 0,43$; $p = 0,58$; $p = 0,08$; $p = 0,17$; respectivamente), aunque existe una ligera tendencia de mayor número de años de enfermedad en los pacientes con DEP. El rendimiento de ACE en EP-DCL ($p < 0,001$) y DEP ($p < 0,001$) es significativamente menor, respecto del grupo de pacientes con EP-

Tabla 1. Características demográficas de pacientes con enfermedad de Parkinson según nivel de deterioro cognitivo (EP-CN, EP-DCL y DEP).

	EP-CN n = 22	EP-DCL n = 18	DEP N = 23	P
Edad	63,9 (6,3)	70,6 (8,2)	71,4 (7,1)	NS
Género (F:M)	7:15	7:11	8:15	NS
Educación (en años)	10,9 (2,5)	10,1 (2,4)	10,3 (2,6)	NS
Duración EP (en años)	6,2 (3,4)	6,4 (2,7)	8,8 (5,9)	NS
Hoehn-Yahr	1,8 (0,6)	2,1 (0,4)	2,6 (0,3)	< 0,01*
BDI-II	12,3 (2,7)	11,5 (4,3)	12,2 (6,7)	NS
ACE	91,9 (3,3)	84,3 (4,1)	74,9 (4,6)	< 0,001* [†]

* EP-CN vs. DEP $p < 0,01$ [†] EP-DCL vs. DEP $p < 0,01$

BDI-II: Beck Depression Inventory–version II, MMSE: Mini Mental State Examination, ACE: Addenbroke's Cognitive Examination.

Los resultados entre paréntesis corresponden a la desviación estándar (DS).

Tabla 2. Puntuación promedio de los ítems del Neuropsychiatric Inventory (NPI) en todos los pacientes con enfermedad de Parkinson, según nivel de deterioro cognitivo y pacientes que muestran síntomas.

Ítem NPI	EP-CN (n = 22)			EP-DCL (n = 18)			DEP (n = 23)		
	Todos	Pacientes con SNP		Todos	Pacientes con SNP		Todos	Pacientes con SNP	
	Puntos en NPI media (DS)	Puntos en NPI media (DS)	Porcentaje con NPI ≥ 4 N (% total)	Puntos en NPI media (DS)	Puntos en NPI media (DS)	Porcentaje con NPI ≥ 4 N (% total)	Puntos en NPI media (DS)	Puntos en NPI media (DS)	Porcentaje con NPI ≥ 4 N (% total)
Delusiones	0,43 (1,38)	3,36 (2,79)	2 (9,1)	1,25 (1,27)	2,45 (2,13)	4 (22,2)	1,98 (3,56)	4,96 (3,74)	6 (26,1)
Alucinaciones	0,48 (1,53)	2,90 (2,38)	2 (9,1)	0,87 (1,45)	2,06 (1,98)	3 (16,6)	1,99 (3,12)	3,93 (3,42)	5 (21,7)
Agitación/agresividad	0,58 (1,52)	2,54 (2,27)	1 (4,5)	0,67 (1,58)	2,24 (2,18)	4 (22,2)	1,31 (2,23)	2,98 (2,48)	3 (13)
Depresión/disforia	2,37 (2,65)	3,46 (2,63)	7 (31,8)	2,59 (2,08)	2,17 (2,34)	3 (16,6)	1,56 (2,56)	3,16 (2,88)	4 (17,4)
Ansiedad	2,23 (2,49)	3,25 (2,56)	6 (27,3)	2,81 (2,12)	3,96 (2,71)	6 (33,3)	1,83 (2,71)	3,17 (2,79)	5 (21,7)
Euforia	0,24 (1,11)	2,25 (2,38)	1 (4,5)	0,28 (1,23)	2,23 (2,16)	3 (16,6)	0,18 (0,68)	1,51 (1,1)	1 (4,3)
Apatía	1,41 (2,10)	2,91 (2,49)	4 (18,2)	1,98 (1,89)	3,56 (2,54)	7 (38,9)	2,58 (3,59)	4,77 (3,49)	8 (34,8)
Desinhibición	0,25 (0,93)	2,12 (1,98)	2 (9,1)	0,57 (1,12)	2,28 (1,76)	3 (16,6)	0,46 (1,23)	2,46 (2,1)	1 (4,3)
Irritabilidad	1,12 (1,79)	2,42 (1,12)	4 (18,2)	1,25 (1,68)	3,81 (2,37)	5 (27,8)	1,42 (2,47)	3,53 (2,96)	3 (13)
Conducta motora aberrante	0,28 (1,27)	2,78 (2,48)	1 (4,5)	0,75 (1,43)	2,16 (1,76)	3 (16,6)	1,32 (2,48)	3,56 (3,8)	4 (17,4)
Problemas de sueño	1,34 (0,98)	3,16 (2,45)	2 (9,1)	1,45 (1,16)	3,16 (1,76)	6 (33,3)	2,56 (3,67)	4,87 (3,71)	8 (34,8)
Problemas de apetito	0,47 (0,36)	2,56 (1,89)	2 (9,1)	1,21 (0,76)	2,68 (1,94)	4 (22,2)	1,97 (3,84)	4,14 (3,88)	6 (26,1)
NPI TOTAL	9,64 (9,36)	11,24 (10,43)	14 (63,6)	12,13 (10,76)	14,35 (11,56)	13 (72,2)	19,35 (20,43)	21,42 (20,54)	17 (73,9)

CN. Si bien es cierto, existe una tendencia en el mejor rendimiento en ACE a favor del grupo EP-CN, respecto del grupo EP-DCL, esta no alcanza diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,09$). De la misma manera, el grupo EP-DCL rinde mejor en ACE, cuando se compara con el grupo DEP ($p < 0,001$) (ver tabla 1). La duración promedio del diagnóstico de EP en el grupo de pacientes con DEP fue años, con el cuartil inferior en cuatro años y el cuartil superior en doce años. Solo un paciente del grupo DEP se encontraba en estadio I de Hoehn-Yahr, mientras que ocho pacientes se encontraron en estadio II, once pacientes en estadio III, y tres pacientes en el estadio IV. Independientemente del estado cognitivo, levodopa (en una dosis diaria promedio de $573,5 \pm 261,6$ mg) fue usado en el 85,5 % de pacientes de esta muestra, mientras que el agonista

dopaminérgico (pramipexole) fue usado en el 27,6 %, los neurolépticos en el 19,8 %, antidepresivos en el 8,5 % y benzodiazepinas en el 24,8 % de la muestra total de pacientes con EP.

En la tabla 2 se muestra la puntuación promedio de cada ítem individual de todos los pacientes con EP-CN, de aquellos pacientes que mostraron por lo menos algún SNP ($n = 18$; 81,8 %) y la proporción de aquellos que obtuvieron una puntuación mayor o igual a 4 en cada ítem del NPI (63,6 %). La puntuación promedio y la desviación estándar (DS) del NPI de todos los pacientes del grupo EP-CN fue $9,64 \pm 9,36$, respectivamente. Los síntomas más comunes fueron depresión ($n = 15$; 68,1 %) y ansiedad ($n = 14$; 63,6 %), seguido por apatía ($n = 10$; 45,5 %) e irritabilidad

Tabla 3. Proporción de pacientes con SNP en pacientes con DEP.

Síntoma neuropsiquiátrico	N	%
Delusiones	5	21,7
Alucinaciones	8	34,7
Agitación/agresividad	10	43,5
Depresión/disforia	4	17,4
Ansiedad	14	60,9
Euforia	3	13,0
Apatía	11	47,8
Desinhibición	4	17,4
Irritabilidad	9	39,1
Conducta motora aberrante	8	34,7
Problemas de sueño	12	52,2
Problemas de apetito	8	34,7

(n = 9; 40,9 %). El 77,7 % de aquellos que presentaron al menos un SNP (representando el 63,6 % del grupo total), tuvieron al menos un síntoma con puntuación mayor o igual a 4. Entre estos pacientes, la puntuación más alta correspondió a depresión ($3,46 \pm 2,63$) y delusiones ($3,36 \pm 2,79$), seguido por ansiedad ($3,25 \pm 2,56$) y apatía ($2,91 \pm 2,49$).

En EP-DCL el porcentaje de pacientes que al menos presentó un SNP fue de 83,3 % (15 individuos), mientras que el de pacientes que obtuvieron una puntuación mayor o igual a 4 en por lo menos un ítem del NPI, fue de 72,2 %. La puntuación promedio y la desviación estándar del NPI de todos los pacientes con EP-DCL fue de $12,13 \pm 10,76$, respectivamente. Los síntomas más comunes fueron: ansiedad (n = 12; 66,6 %), depresión (n = 12; 66,6 %) y apatía (n = 10; 55,5 %). Entre los pacientes que presentaron al menos un SNP y un síntoma con puntuación mayor o igual a 4, las puntuaciones más altas se obtuvieron en los ítems de ansiedad ($3,96 \pm 2,71$), apatía ($3,56 \pm 2,54$), irritabilidad ($3,21 \pm 2,37$) y problemas de sueño ($3,16 \pm 1,76$).

La mayoría de pacientes del grupo DEP (n = 21; 91,3 %) presentó al menos un SNP, mientras que el porcentaje de pacientes que obtuvo una puntuación mayor o igual a 4 en por lo menos un ítem del NPI, fue de 73,9 %. La puntuación promedio y la desviación estándar del NPI de todos los pacientes del grupo DEP fue $19,35 \pm 20,43$ (DS). Los síntomas más comunes fueron la ansiedad (n = 14; 60,9 %), problemas del sueño (n = 12; 52,2 %) y apatía (n = 11; 47,8 %), mientras que los menos comunes fueron: euforia (n = 3; 13,0 %) y desinhibición (n = 4; 17,4 %) (ver tabla 3). Entre los pacientes con

SNP y por lo menos un síntoma con puntuación mayor o igual a 4, las puntuaciones más altas fueron obtenidas en los ítems de delusiones ($4,96 \pm 3,74$), apatía ($4,77 \pm 3,49$), problemas de sueño ($4,87 \pm 3,71$) y problemas en el apetito ($4,14 \pm 3,28$).

DISCUSIÓN

No obstante ser un estudio de corte transversal, nuestra investigación refleja los hallazgos previos sobre frecuencia y tipo de SNP en pacientes con EP, en los cuales se ha demostrado la elevada frecuencia de este tipo de sintomatología - tanto en pacientes con EP-CN^{21,22} como en pacientes con DEP^{3,4} - sugiriendo que su existencia y mayor severidad en la DEP está principalmente asociada con la progresión de la enfermedad²¹. En pacientes con EP-CN, la frecuencia de algún SNP fue de 81,8 %, con una afectación moderada en el 63,6 %; menor a la encontrada en un estudio de Kulisevsky de la Universidad de Barcelona (87 % y 65 %, respectivamente)²¹ y de Aarsland de la Universidad de Stavanger (89 % de pacientes tenía al menos un SNP)²³, pero mayor a la encontrada en el estudio basado en población en el Cache County Study²⁴. En este grupo de pacientes, depresión y ansiedad fueron los síntomas más comúnmente reportados, afectando casi al 70 % de los pacientes, y la apatía estuvo presente aproximadamente en uno de cada dos pacientes. De la misma manera, la depresión ($3,46 \pm 2,63$), ansiedad ($3,25 \pm 2,56$), y delusiones ($3,36 \pm 2,79$), fueron los síntomas más severos. Sin embargo, estos síntomas mostraron una baja prevalencia y severidad - como se refleja en la puntuación total del NPI que es tres veces mayor (2,96 vs. 9,64) - hallazgos similares a los previamente reportados²¹, pero más altos que los reportados por Aarsland y colaboradores³, en donde la prevalencia puntual de algún SNP (61 %) y la puntuación promedio del NPI ($7,1 \pm 10$), fueron mucho menores que las encontradas en nuestro estudio. Estas diferencias no pueden ser explicadas por las características demográficas o clínicas de ambos estudios, pero el uso de medicación neuroléptica concomitante podría ser una alternativa. De la misma manera, el porcentaje de pacientes con al menos un SNP, y el promedio de la puntuación en el NPI en el grupo de pacientes con EP-DCL, fueron respectivamente, 83,3 % y 12,13 puntos; y en el caso de DEP, fueron 91,3 % y 19,35

puntos, mostrándose más elevados. No encontramos diferencias significativas entre las proporciones de SNP más comunes entre ambos grupos, sin embargo, se observa una tendencia donde la apatía puede ser más frecuente en pacientes con DLC-EP.

En el grupo de nuestros pacientes con DEP, la mayoría (91,3 %) presentó al menos un SNP, siendo los más frecuentes: ansiedad, problemas del sueño y apatía; hallazgos similares a los reportados por Lee²⁵ y Emre²⁶. No obstante, la frecuencia de ciertos SNP en nuestra serie de pacientes con DEP fue similar a la serie de Lee²⁵, esta fue mayor a la reportada por el estudio de Aarsland²³ en los ítems de alucinaciones (34,7 % contra 24,6 %), agitación (43,5 % contra 32,6 %), irritabilidad (39,1 % contra 29,7 %) y conducta motora aberrante (34,7 % contra 22 %). De manera similar a los hallazgos de Lee²⁵ y Kulisevsky²¹, nosotros encontramos alta prevalencia de ciertos ítems del NPI en pacientes con DEP comparados con EP-CN, respecto a problemas de sueño (52,2 % contra 22,7 %), alucinaciones (34,7 % contra 13,6 %), agitación (43,5 % contra 18,2 %), delusiones (21,7 % contra 13,6 %) y conducta motora aberrante (34,7 % contra 9,1 %). En líneas generales, muchos SNP son más comunes y severos en pacientes con DEP, si se comparan con EP-CN, excepto por la depresión y ansiedad, las cuales pueden presentarse desde estadios tempranos de la EP21. Además, la apatía, ansiedad y depresión son los tres síntomas más comúnmente reportados en pacientes con EP-CN, EP-DCL y DEP; con prevalencias para cada síntoma de aproximadamente 50 % de todos los casos (con excepción de depresión en DEP)²¹⁻²⁵. En ese sentido, nosotros encontramos que la frecuencia de trastornos del apetito y del sueño, evaluados según NPI, fue relativamente más elevada en pacientes con DEP comparada con estadios más tempranos de la EP, un hallazgo escasamente reportado²⁵. Pero, estudios que han comparado frecuencia de SNP en pacientes con DEP y enfermedad de Alzheimer (EA), han demostrado que la apatía, agitación, desinhibición e irritabilidad, fueron más comunes en pacientes con EA que en pacientes con DEP²⁷, y otros estudios han encontrado que la desinhibición e irritabilidad fueron más comunes en EA, y la apatía lo fue en DEP; mientras que la prevalencia de agitación fue similar en ambos grupos²⁸. Las alucinaciones fueron más frecuentes en DEP que en EA (49,6 % vs. 21 %)^{27,28}, y por mucho

tiempo fue atribuido al tratamiento dopaminérgico²⁹, pero recientemente ha sido relacionada con el proceso degenerativo más que con el uso de la medicación^{30,31}.

Nuestro estudio está sujeto a ciertas limitaciones: primero, nuestros resultados no son representativos de la población peruana, pues esta muestra se basa en el centro de referencia, y la medición global de los SNP (según NPI) evalúa los síntomas de los últimos 30 días, y podría subestimar la prevalencia acumulada de SNP en el curso de la evolución de la EP; además, no es un estudio longitudinal, por lo tanto no podemos determinar los factores de riesgo para el desarrollo de SNP. Segundo, la influencia de la medicación sobre la cognición o SNP es difícil de evaluar en estudios de corte transversal como el nuestro. Tercero, los SNP fueron evaluados de acuerdo al reporte de los cuidadores, por lo cual algunos síntomas subjetivos o aquellos que podrían haber sido autoreportados, no se han considerado. Por último, los pacientes no fueron evaluados por un psiquiatra para poder determinar con precisión la presencia y severidad de los SNP hallados en el cuestionario.

En conclusión, el presente estudio reproduce y extiende hallazgos previos de una alta prevalencia de SNP entre pacientes con EP, y llama la atención para analizar todo el espectro de las características conductuales en EP desde estadios tempranos. El reconocimiento sistemático de la presencia y severidad de condiciones neuropsiquiátricas comórbidas en EP, puede ayudar al especialista tanto en el manejo clínico de la enfermedad como en la mejora de la calidad de vida de los pacientes y sus cuidadores.

AYUDAS O FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Ninguna.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores no reportan conflictos de interés respecto al presente manuscrito.

REFERENCIAS

1. 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.
2. Aarsland D, Bronnick K, Larsen JP, Tysnes OB, Alves G. Cognitive impairment in incident, untreated Parkinson disease: the Norwegian ParkWest study. *Neurology.* 2009;72:1121-6.
3. Aarsland D, Larsen JP, Lim NG, Janvin C, Karlsen K, Tandberg E, et al. Range of neuropsychiatric disturbances in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1999;67:492-6.
4. Emre M. Dementia associated with Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2003;2:229-37.
5. Pluck GC & Brown RG. Apathy in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002;73:636-42.
6. Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, De Deyn PP, Clarke CE, Lang AE, et al. A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. 056 Study Group. *N Engl J Med.* 2000;342:1484-91.
7. Barnes J & David AS. Visual hallucinations in Parkinson's disease: a review and phenomenological survey. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001;70:727-33.
8. Aarsland D, Ballard C, Larsen JP, & McKeith I. A comparative study of psychiatric symptoms in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with and without dementia. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2001;16:528-36.
9. Nilsson FM. Psychiatric and cognitive disorders in Parkinson's disease. *Curr Opin Psychiatry.* 2004;17:197-202.
10. Parkinson Study Group. Low-dose clozapine for the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 1999;340:757-63.
11. Parkinson Study Group. Pramipexole v. levodopa as initial treatment for Parkinson disease: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2000;284:1931-38.
12. Hughes CP, Berg L, Danzinger WL, Coben LA, Martin RL. A new clinical scale for staging of dementia. *Br J Psychiatry.* 1982;140:566-72.
13. Gibb WR, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1988;51:745-52.
14. Hoehn MM and Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology.* 1967; 17: 427-42.
15. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th ed.: DMS-IV. Washington, D.C.: American Psychiatric Association, 1994.
16. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. «Mini-mental state»: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiat Res.* 1975;12:189-98.
17. Custodio N, García A, Montesinos R, Lira D, Bendejú L. Validación de la prueba de dibujo de reloj-versión de Manos como prueba de cribado para detectar demencia en una población adulta mayor de Lima, Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Pública.* 2011;28(1):29-34.
18. Quiroga P, Albala C, Klaasen G. Validación de un test de tamizaje para el diagnóstico de demencia asociado a edad, en Chile. *Rev Med Chile.* 2004;132:467-78.
19. Custodio N, Lira D, Montesinos R, Gleichgerricht E, Manes F. Utilidad del Addenbrookes's Cognitive Examination versión en español en pacientes peruanos con enfermedad de Alzheimer y demencia frontotemporal. *Vertex Rev Arg de Psiquiat.* 2012;XXIII:165-72.
20. Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. The Neuropsychiatric Inventory; Comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology.* 1994;44:2308-14.
21. Kulisevsky J, Pagonabarraga J, Pascual-Sedano B, García-Sánchez C, Gironell A. Prevalence and correlates of neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease without dementia. *Mov Disord.* 2008;23(13):1889-96.
22. Lee AH, Weintraub D. Psychosis in Parkinson's disease without dementia: Common and comorbid with other non-motor symptoms. *Mov Disord.* 2012;27(7):858-63.
23. Aarsland D, Bronnick K, Eht U, De Deyn PP, Tekin S, Emre M, et al. Neuropsychiatric symptoms in patients with Parkinson's disease and dementia: frequency, profile and associated care giver stress. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007;78:36-42.
24. Lyketsos CG, Steinberg M, Tschanz JT, Norton MC, Steffens DC, Breitner JC. Mental and behavioral disturbances in dementia: findings from the Cache County Study on Memory in Aging. *Am J Psychiatry.* 2000;157:708-14.
25. Lee WJ, Tsai C, Gauthier S, Wang S, Fuh JL. The association between cognitive impairment and neuropsychiatric symptoms in patients with Parkinson's disease dementia. *Int Psychogeriatr.* 2012;24:1980-97.
26. Emre M, Aarsland D, Brown R, Burn DJ, Duyckaerts C, Mizuno Y, et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2007;22:1689-707.
27. Aarsland D, Cummings JL and Larsen JP. Neuropsychiatric differences between Parkinson's disease with dementia and Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2001;16:184-91.
28. Fuh JL, Liu CK, Mega MS, Wang SJ and Cummings JL. Behavioral disorders and caregivers' reaction in Taiwanese patients with Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr.* 2001;13:121-28.
29. Factor SA, Molho ES, Podskalny GD and Brown D. Parkinson's disease: drug-induced psychiatric states. *Advances in Neurology.* 1995;65:115-38.
30. Fenelon G, Goetz CG and Karenberg A. Hallucinations in Parkinson disease in the pre-levodopa era. *Neurology.* 2006;66:93-8.
31. Williams DR and Lees AJ. Visual hallucinations in the diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a retrospective autopsy study. *Lancet Neurol.* 2005;4:605-10.

Correspondencia:

Nilton Custodio

Clínica Internacional

Avenida Garcilaso de la Vega 1420. Lima, Perú.

Tel: (51 1) 619 6161 anexo: 5004

Fax: (51 1) 431 9677

Celular: (51) 992509235

E-mail: niltoncustodio@neuroconsultas.com

Neuropsychiatric disorders in patients with mild cognitive impairment and dementia associated with Parkinson's disease

Nilton Custodio¹⁻³, Sheila Castro-Suarez⁴, Eder Herrera-Pérez^{1,5}, David Lira¹⁻³, Rosa Montesinos^{1,6}, Erik Guevara-Silva⁷, Liza Núñez del Prado⁸, Nora Rojas⁸.

ABSTRACT

Neuropsychiatric symptoms (NPS) are common in Parkinson's disease (PD), regardless of the cognitive state of patients, but they are more frequent and severe in later stages of this disease. **Objectives:** to know the frequency and type of NPS, by applying a global measurement scale in PD patients. **Patients and methods:** Three groups were prospectively formed: 22 patients diagnosed with PD and normal cognition (PD-CN), 18 patients with mild cognitive impairment associated with PD (PD-MCI), and 23 patients with dementia associated with PD (PDD). Following an ordered protocol, these individuals were subjected to successive examinations of screening, diagnosis, and type of cognitive impairment, and then they were examined with the Neuropsychiatric Inventory (NPI). **Results:** The most common symptoms in patients with PD-CN and PD-MCI were: depression (68.1% and 66.6% respectively), anxiety (63.6% and 66.6% respectively), and apathy (45.5% and 55.5% respectively); while in patients with PDD, the most common symptoms were: anxiety (60.9%), sleep disorders (52.2%), and apathy (47.8%). **Conclusions:** Depression, apathy, and anxiety are the three most commonly reported symptoms in patients with PD-CN, PD-MCI, and PDD; with prevalence for each symptom of approximately 50% out of all the cases (except for depression in PDD, present in less than half of the patients). Our study draws attention to analyze the full spectrum of PD behavioral characteristics from early stages.

Key words: Cognition. Dementia. Parkinson's disease. Neuropsychiatric symptom.

1. Unidad de Diagnóstico de Deterioro Cognitivo y Prevención de Demencia. Clínica Internacional. Lima, Perú.
2. Unidad de Investigación. Clínica Internacional. Lima, Perú.
3. Servicio de Neurología. Clínica Internacional. Lima, Perú.
4. Servicio de Neurología de la Conducta. Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas. Lima, Perú.
5. Unidad de Proyectos de Investigación. Instituto de Salud del Niño. Lima, Perú.
6. Servicio de Medicina de Rehabilitación. Clínica Internacional. Lima, Perú.
7. Departamento de Medicina. Hospital San Juan de Lurigancho. Lima, Perú.
8. Servicio de Neurología. Clínica Maison de Santé. Lima, Perú.

How to cite the article: Custodio N, Castro-Suarez S, Herrera-Pérez E, Lira D, Montesinos R, Guevara-Silva E, Núñez L, Rojas N. Neuropsychiatric disorders in patients with mild cognitive impairment and dementia associated with Parkinson's disease. *Interciencia*. 2013;4(3): 113-120.

INTRODUCTION

Parkinson's disease (PD) is a neurodegenerative disorder characterized by motor symptoms such as bradykinesia, rigidity, postural instability, and tremor; but it also presents non-motor symptoms, including impairments of sensorial, autonomous, cognitive, and behavioral functions, as well as functions of sleep¹. It has been stated that clinical spectrum of cognitive impairments in PD patients seems to be a continuum which may range from the slight involvement restricted to specific cognitive domains, mild cognitive impairment (MCI) without dementia (PD-MCI), to real dementia in final stages (PDD)². In this regard, a high percentage of patients will develop neuropsychiatric symptoms (NPS)^{3,4} — regardless of the involvement of cognitive functions — which will contribute to decrease their quality of life, and to increase responsibility for their caregivers. Depression is frequent; it can reach up to 40% of prevalence, and may include apathy, anxiety, low motivation and/or non-specific motor complaints⁵. It is not clear whether depression is reactive to PD diagnosis, movement limitations, loss of independence, or whether it is a different clinical condition —result of dopaminergic and/or non-dopaminergic neuro-degeneration occurring in PD⁶—. Psychotic symptoms can reach prevalence of 21 to 46%, and may be as mild (vivid dreams, visual illusions and ideas of presence) as severe (paranoid ideas, visual hallucinations, auditory hallucinations, false identifications)⁷. Hallucinations are four times more common in individuals with PDD than in patients with PD without dementia. Phenomenologically, psychotic symptoms of PDD are indistinguishable from dementia with Lewy bodies, but their incidence is much higher in the latter^{7,8}. Hallucinations are mostly visual, and may also be auditory or tactile, in which case, they usually coexist with the first ones. Hallucinations commonly involve people or animals, and may or may not, disturb the patient³. Delusions may involve the belief of sexual infidelity by the spouse, and it use to be very stressful for both the patient and the caregiver. On the other hand, NPS may also be triggered by changes in the treatment of motor symptoms with antiparkinsonian drugs, although the cause and effect relationship has not been established yet. Indeed, changes of levodopa

plasma levels (peak-dose) do not appear to be a direct trigger⁹. In this regard, Catechol-O-methyltransferase inhibitors, which extend the length of levodopa action, are the least likely to make psychotic symptoms worse, compared to other antiparkinsonian drugs. Many studies of dopamine agonists report adverse effects such as hallucinations, but there are no direct comparisons of agonists to assess whether these apparent differences are significant^{10,11}. In order to know the frequency and type of NPS, as well as the results of applying a global measurement scale in patients with PD-CN, PD-MCI and PDD, we propose this research study in the Unit of diagnosis of Cognitive Impairment and Dementia Prevention of the *Clínica Internacional*.

PATIENTS AND METHODS

Participants: a descriptive comparative study was designed, which included 63 individuals openly selected, and who went to the Unit of diagnosis of Cognitive Impairment and Dementia Prevention of the *Clínica Internacional*, between January 2008 and December 2012. The following groups were studied: 22 individuals diagnosed with PD-CN, 18 with PD-MCI, and 23 with PDD, depending on severity of dementia symptoms, based on the scale Clinical Dementia Rating (CDR)¹². Inclusion criteria for this study were: individuals of both genders, people older than 50 years old, people diagnosed with PD according to the clinical criteria of the United Kingdom Parkinson's disease Society Brain Bank¹³; PD stage was established according to the Hoehn-Yahr scale¹⁴; and for patients diagnosed with dementia we used the criteria of the fourth edition of Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV)¹⁵, starting cognitive symptoms at least one year after of being diagnosed with PD. Patients were treated according to the criteria of neurologists of the study, with levodopa and/or pramipexole, for managing motor symptoms; and neuroleptics, antidepressants and/or benzodiazepines for NPS. Exclusion criteria were: individuals with difficulty to take cognitive tests due to auditory, visual or any other physical problems, which might interfere in their performance; non-Spanish speaking individuals with low level of education (defined as those with less than four years of schooling), those scored more than 4 in the criteria of the index modified

by Hachinski, those with concomitant cerebrovascular pathology, history of addiction or substance abuse, and individuals with cognitive impairment explained by other causes, such as hypothyroidism, deficiency of vitamin B-12, hepatopathy, chronic nephropathy, neuro-infections (infection related to HIV, syphilis), severe cranioencephalic trauma, subdural hematoma, among others.

All participants and their caregivers (depending on the case) signed an informed consent form, in accordance with ethical guidelines for researches on human beings. The study protocol was approved by the Research Unit of the *Clínica Internacional* and the Ethics Committee of the *Universidad San Martín de Porres*.

Clinical and neuropsychological assessment: individuals diagnosed with PD were subjected to successive examinations of screening, diagnosis of dementia and type of dementia. During screening phase, individuals had an integrated clinical assessment and took brief cognitive tests, including: Mini Mental State Examination (MMSE)¹⁶, clock drawing test – Hands version (CDT-M)¹⁷ and Pfeffer Functional Activities Questionnaire (PFAQ)¹⁸. Individuals scored below the established for this research protocol, at least in one of the screening tests, were subjected to a second assessment, where a second MMSE and CDT-M was applied by an evaluator other than that one who did the screening phase. The cut-off point in MMSE, for suspicion of dementia, was adjusted according to years of schooling: 27 for individuals with more than 7 years of schooling, 23 for those with 4 to 7 years of schooling, 22 for those with 1 to 3 years of schooling, and 18 for illiterates. The CDT-M assesses individual's capacity to put on a drawn circle, the numbers from 1 to 12, just the way a clock is, and then it evaluates direction and proportionality of clock hands when trying to capture 11:10 hours. Maximum score is 10, and for Peruvian people the score lower than 7 implies cognitive involvement¹⁷. The PFAQ includes 11 questions about activities of daily life, with scores ranging from 0 to 3 according to severity of disability for each activity. Maximum score is 33, and a score higher than 5 shows functional involvement¹⁸. Individuals who confirmed cognitive impairment in the second tests were subjected to blood tests such as levels of hemoglobin, glucose, urea, creatinine, liver function tests (TGO and TGP), albumin and globulin

serum levels, vitamin B12 and folic acid dosage, screening test for syphilis (VDRL), screening test for HIV (HIV Elisa), thyroid profile (T3, T4, and TSH), serum electrolyte levels (sodium, potassium and chloride), as well as brain scan and/or magnetic resonance imaging, assessment of depressive symptoms (Beck Depression Inventory, BDI-II) for screening cognitive impairment related to depression, and the Peruvian adaptation of the Addenbroke's Cognitive examination (ACE)¹⁹ and the scale CDR12 were applied. In the last phase, and with the results of hematological tests, brain images, and neuropsychological report, a diagnosis according to the type of dementia was made, by consensus among neurologists and neuropsychologists of the team. Patients with normal screening results were assessed with a standard neuropsychological test, in order to separate patients with PD-CN from patients with PD-MCI. Neuropsychological set consisted of the following tests: Logical Memory Subtest from the Weschler Memory Scale reviewed for verbal memory, and the Rey Complex Figure test for visual-space memory. For executive functions, we evaluated categorization with the Wisconsin Card Sorting Test (WCST), digits forwards for the span of attention, Trail Making Test (TMT) A and B for alternate attention, color and word test by Stroop for inhibition, digits backwards for work memory and verbal fluency for planning verbal material. To evaluate language, we used semantic fluency and the Boston Naming Test; while for visual-perception abilities we used copies of drawing by Strub and Black, and cube test of the WAIS-III. Neuropsychological set consisted of the Neuropsychiatric Inventory²⁰ (NPI) of 12 items. In the cases of the color and words test by Stroop and the TMT A and B, values were adjusted to minimize a possible effect of motor slowing-down in the PD patient.

Data analysis: Patients diagnosed with PD were divided in three groups according to the clinical, neurological and neuropsychological assessment:

Cognitively normal patients with Parkinson's disease (PD-CN): they were patients diagnosed with PD and normal neuropsychological assessment.

Patients with mild cognitive impairment associated with Parkinson's disease (PD-MCI): patients with PD and non-specific cognitive complaints referred by the patient or his relatives, or a report of some relative declination

in the cognitive function during the last year—whether by the patient or a caregiver, and confirmed by the neuropsychological assessment—without dementia and changes in activities of daily life.

Patients with dementia associated with Parkinson's disease (PDD): include patients with PD and dementia, according to the criteria of DSM-IV, whose dementia began one year after the beginning of PD motor symptoms and without features of dementia with Lewy bodies.

NPS were assessed with the NPI20, and include 12 symptoms: delusions, hallucinations, agitation/aggressiveness, depression/dysphoria, anxiety, euphoria, apathy, disinhibition, irritability, aberrant motor behavior, sleep rhythm changes, and appetite changes. The presence or absence of each NPS was evaluated giving value 1 to the presence of one symptom and 0 to its absence. Then, symptoms were assessed both in severity (range from 0 to 3), and frequency (range from 0 to 4). Finally, a score of intensity was estimated when multiplying scores of severity and frequency (range from 0 to 12 for each NPS). The total score of NPI was obtained adding the 12 scores of intensity (range from 0 to 144).

Demographic variables were compared among the three groups using the one-way variance analysis (ANOVA) with Bonferroni post hoc comparisons when necessary. For those categorical variables (e.g., gender), the percentages were compared using the Chi-square test. To evaluate NPS, we used measures of central tendency, through the average score for each individual

item of all patients, of those patients who showed at least some NPS, and the percentage of those who were scored more than or equal to 4 in each item of the NPI.

RESULTS

In this sample of PD patients we found no statistically significant differences in age, gender, years of education, duration of PD in years, and performance in Depression Inventory (Test T, $p = 0.55$; $p = 0.43$; $p = 0.58$; $p = 0.08$; $p = 0.17$; respectively), although there is a slight tendency towards more years of disease in PDD patients. The ACE performance in PD-MCI ($p < 0.001$) and PDD ($p < 0.001$) is significantly lower compared to the group of PD-CN patients. Although there is a tendency in the best performance of the ACE favoring the PD-CN group, regarding the PD-MCI group, this does not reach statistically significant difference ($p = 0.09$). Likewise, the PD-MCI group performs better in ACE when compared to the PDD group ($p < 0.001$) (see Table 1). The average length of PD diagnosis in the group of PDD patients was years, with the bottom quartile in four years and the top quartile in twelve years. Only one patient from the PDD group were in stage I of Hoehn-Yahr, while eight patients were in stage II, eleven patients in stage III, and three patients in stage IV. Regardless of cognitive status, levodopa (in an average daily dose of 573.5 ± 261.6 mg) was used in 85.5% of patients in this sample, while the dopaminergic agonist (pramipexole) was used in 27.6%, neuroleptics in 19.8%, antidepressants in 8.5%, and benzodiazepines in 24.8% of the total sample of PD patients.

Table 1. Demographic characteristics of patients with Parkinson's disease according to the cognitive impairment level (PD-CN, PD-MCI and PDD).

	PD-CN n = 22	PD-MCI n = 18	PDD N = 23	P
Age	63.9 (6.3)	70.6 (8.2)	71.4 (7.1)	NS
Gender (F:M)	7:15	7:11	8:15	NS
Education (in years)	10.9 (2.5)	10.1 (2.4)	10.3 (2.6)	NS
PD Duration (in years)	6.2 (3.4)	6.4 (2.7)	8.8 (5.9)	NS
Hoehn-Yahr	1.8 (0.6)	2.1 (0.4)	2.6 (0.3)	< 0.01*
BDI-II	12.3 (2.7)	11.5 (4.3)	12.2 (6.7)	NS
ACE	91.9 (3.3)	84.3 (4.1)	74.9 (4.6)	< 0.001 [†]

* PD-CN vs. PDD $p < 0.01$ [†]PD-MCI vs. PDD $p < 0.01$

BDI-II: Beck Depression Inventory—version II. MMSE: Mini Mental State Examination. ACE: Addenbroke's Cognitive Examination. Results in parentheses correspond to standard deviation (SD).

Table 2. Average score of the items in the Neuropsychiatric Inventory (NPI) in all patients with Parkinson's disease, according to cognitive impairment level and patients showing symptoms.

Item NPI	PD-CN (n = 22)			PD-MCI (n = 18)			PDD (n = 23)		
	All	Patients con NPS		All	Patients con NPS		All	Pacientes con SNP	
	Points in NPI mean (SD)	Points in NPI mean (SD)	Percentage with NPI ≥ 4 N (% total)	Points in NPI mean (SD)	Points in NPI mean (SD)	Percentage with NPI ≥ 4 N (% total)	Points in NPI mean (SD)	Points in NPI mean (SD)	Percentage with NPI ≥ 4 N (% total)
Delusions	0.43 (1.38)	3.36 (2.79)	2 (9.1)	1.25 (1.27)	2.45 (2.13)	4 (22.2)	1.98 (3.56)	4.96 (3.74)	6 (26.1)
Hallucinations	0.48 (1.53)	2.90 (2.38)	2 (9.1)	0.87 (1.45)	2.06 (1.98)	3 (16.6)	1.99 (3.12)	3.93 (3.42)	5 (21.7)
Agitation / aggressiveness	0.58 (1.52)	2.54 (2.27)	1 (4.5)	0.67 (1.58)	2.24 (2.18)	4 (22.2)	1.31 (2.23)	2.98 (2.48)	3 (13)
Depression / dysphoria	2.37 (2.65)	3.46 (2.63)	7 (31.8)	2.59 (2.08)	2.17 (2.34)	3 (16.6)	1.56 (2.56)	3.16 (2.88)	4 (17.4)
Anxiety	2.23 (2.49)	3.25 (2.56)	6 (27.3)	2.81 (2.12)	3.96 (2.71)	6 (33.3)	1.83 (2.71)	3.17 (2.79)	5 (21.7)
Euphoria	0.24 (1.11)	2.25 (2.38)	1 (4.5)	0.28 (1.23)	2.23 (2.16)	3 (16.6)	0.18 (0.68)	1.51 (1.1)	1 (4.3)
Apathy	1.41 (2.10)	2.91 (2.49)	4 (18.2)	1.98 (1.89)	3.56 (2.54)	7 (38.9)	2.58 (3.59)	4.77 (3.49)	8 (34.8)
Disinhibition	0.25 (0.93)	2.12 (1.98)	2 (9.1)	0.57 (1.12)	2.28 (1.76)	3 (16.6)	0.46 (1.23)	2.46 (2.1)	1 (4.3)
Irritability	1.12 (1.79)	2.42 (1.12)	4 (18.2)	1.25 (1.68)	3.81 (2.37)	5 (27.8)	1.42 (2.47)	3.53 (2.96)	3 (13)
Aberrant motor behavior	0.28 (1.27)	2.78 (2.48)	1 (4.5)	0.75 (1.43)	2.16 (1.76)	3 (16.6)	1.32 (2.48)	3.56 (3.8)	4 (17.4)
Sleep disorders	1.34 (0.98)	3.16 (2.45)	2 (9.1)	1.45 (1.16)	3.16 (1.76)	6 (33.3)	2.56 (3.67)	4.87 (3.71)	8 (34.8)
Appetite problems	0.47 (0.36)	2.56 (1.89)	2 (9.1)	1.21 (0.76)	2.68 (1.94)	4 (22.2)	1.97 (3.84)	4.14 (3.88)	6 (26.1)
NPI TOTAL	9.64 (9.36)	11.24 (10.43)	14 (63.6)	12.13 (10.76)	14.35 (11.56)	13 (72.2)	19.35 (20.43)	21.42 (20.54)	17 (73.9)

Table 2 shows the average score for each individual item of all the PD-CN patients, of those patients who showed at least some NPS (n = 18; 81.8%) and the percentage of those who obtained a score higher than or equal to 4 in each item of the NPI (63.6%). The average score and standard deviation (SD) of the NPI of all patients in the PD-CN group was 9.64 ± 9.36 , respectively. The most common symptoms were depression (n = 15; 68.1%) and anxiety (n = 14; 63.6%), followed by apathy (n = 10; 45.5%) and irritability (n = 9; 40.9%). 77.7% of those who had at least one NPS (representing 63.6% out of the total group) had at least one symptom with a score higher than or equal to 4. Among these patients, the highest score corresponded to depression (3.46 ± 2.63) and delusions (3.36 ± 2.79), followed by anxiety (3.25 ± 2.56) and apathy (2.91 ± 2.49).

In PD-MCI the percentage of patients who had at least one NPS was 83.3% (15 individuals), while that of patients reaching a score higher than or equal to 4 for at least one item of the NPI was 72.2%. The average score and standard deviation of the NPI for all the PD-MCI patients was 12.13 ± 10.76 , respectively. The most common symptoms were anxiety (n = 12; 66.6%), depression (n = 12; 66.6%) and apathy (n = 10; 55.5%). Among patients who had at least one NPS and one symptom scored higher than or equal to 4, the highest scores were obtained in the items of anxiety (3.96 ± 2.71), apathy (3.56 ± 2.54), irritability (3.21 ± 2.37) and sleep disorders (3.16 ± 1.76).

Most patients of the PDD group (n = 21; 91.3%) had at least one NPS, while the percentage of patients

Table 3. Percentage of patients with NPS out of PDD patients.

Neuropsychiatric Symptoms	N	%
Delusions	5	21.7
Hallucinations	8	34.7
Agitation / aggressiveness	10	43.5
Depression / dysphoria	4	17.4
Anxiety	14	60.9
Euphoria	3	13.0
Apathy	11	47.8
Disinhibition	4	17.4
Irritability	9	39.1
Aberrant motor behavior	8	34.7
Sleep disorders	12	52.2
Appetite problems	8	34.7

reaching a score higher than or equal to 4 at least in one item of the NPI was 73.9%. The average score and standard deviation of the NPI for all patients of the PDD group was 19.35 ± 20.43 (DS). The most common symptoms were anxiety ($n = 14$; 60.9%), sleep disorders ($n = 12$; 52.2%), and apathy ($n = 11$; 47.8%), while the least common were: euphoria ($n = 3$; 13.0%), and disinhibition ($n = 4$; 17.4%) (see Table 3). Among patients with NPS and at least one symptom scored 4 or more, the highest scores were obtained for the items of delusions (4.96 ± 3.74), apathy (4.77 ± 3.49), sleep disorders (4.87 ± 3.71), and appetite problems (4.14 ± 3.28).

DISCUSSION

In spite of being a cross-sectional study, our research reflects previous findings on frequency and type of NPS in PD patients, where we have demonstrated the high prevalence of such symptoms –both in PD-CN patients^{21,22} and PDD patients^{3,4} – suggesting their existence and greater severity in PDD is primarily associated with disease progression²¹. In PD-CN patients, the frequency of some NPS was 81.8%, with a moderate impairment in 63.6%; lower than that found in a study by Kulisevsky, University of Barcelona (87% and 65% respectively)²¹, and by Aarsland, University of Stavanger (89% of patients had at least one NPS)²³, but higher than that found in the study based on population in the Cache County Study²⁴. In this group of patients, depression and anxiety were the most commonly reported symptoms, affecting almost 70% of patients, and apathy was present in approximately one of every

two patients. Likewise, depression (3.46 ± 2.63), anxiety (3.25 ± 2.56), and delusions (3.36 ± 2.79) were the most severe symptoms. However, these symptoms showed low prevalence and severity –as reflected in the total score of the NPI which is three times higher (2.96 vs. 9.64) –similar findings to those ones previously reported²¹, but higher than those reported by Aarsland et al³, where the accurate prevalence of some NPS (61%) and the average score of the NPI (7.1 ± 10) were much lower than those ones found in our study. These differences can not be explained by the clinical or demographic characteristics of both studies, but the use of concomitant neuroleptic medication could be an alternative. In the same way, the percentage of patients with at least one NPS, and the average score of the NPI for the group of PD-MCI patients were 83.3% and 12.13 points, respectively; and in the case of PDD were 91.3% and 19.35 points, being higher. We found no significant differences between the percentages of the most common NPS between both groups, but a tendency where apathy may be more frequent in patients with PD-MCI is observed.

In the group of our PDD patients, most of them (91.3%) had at least one NPS, being the most common: anxiety, sleep disorders, and apathy; findings which are similar to those reported by Lee²⁵ and Emre²⁶. However, the frequency of certain NPS in our series of PDD patients was similar to the series by Lee²⁵; this was higher than that reported by Aarsland²³ in items such as hallucinations (34.7% vs. 24.6%), agitation (43.5% vs. 32.6%), irritability (39.1% vs. 29.7%), and aberrant motor behavior (34.7% vs. 22%). Similar to the findings by Lee²⁵ and Kulisevsky²¹, we found high prevalence of certain items of the NPI in PDD patients compared to PD-CN, regarding to sleep disorders (52.2% vs. 22.7%), hallucinations (34.7% vs. 13.6%), agitation (43.5% vs. 18.2%), delusions (21.7% vs. 13.6%), and aberrant motor behavior (34.7% vs. 9.1%). In general, many NPS are most common and severe in PDD patients, when compared to PD-CN, except for depression and anxiety, which can arise from early stages of PD²¹. In addition, apathy, anxiety, and depression are the three most commonly reported symptoms in patients with PD-CN, PD-MCI, and PDD; with prevalence for each symptom of approximately 50% out of all the cases (except for depression in PDD)²¹⁻²⁵. In this regard, we found that the frequency of appetite and sleep disorders, assessed by

the NPI, was relatively higher in PDD patients compared to earlier stages of PD, a finding rarely reported²⁵. However, studies comparing NPS frequency in patients with PDD and Alzheimer's disease (AD) have shown that apathy, agitation, disinhibition, and irritability were more common in patients with AD than in patients with PDD²⁷; and other studies have found that disinhibition and irritability were more common in EA, and apathy was in PDD; while prevalence of agitation was similar in both groups²⁸. Hallucinations were more frequent in PDD than in EA (49.6% vs. 21%)^{27,28}, and for a long time it was attributed to dopaminergic treatment²⁹, but has recently been linked to degenerative process rather than the use of medication^{30,31}.

Our study is subject to certain limitations: firstly, our results are not representative of Peruvian population, thus this sample is based on the reference center, and the overall measurement of NPS (according to the NPI) assesses symptoms of the last 30 days, and this may underestimate the cumulative prevalence of NPS in the course of PD evolution. Besides, this is not a longitudinal study; therefore, we can not determine risk factors for developing NPS. Secondly, the influence of medication on cognition or NPS is difficult to assess in cross-sectional studies such as ours. Thirdly, the NPS were evaluated according to the report of caregivers, so some subjective symptoms or those ones which may have been self-reported, have not been considered. Finally, patients were not evaluated by a psychiatrist in order to determine accurately the presence and severity of the NPS found in the questionnaire.

In conclusion, this study reproduces and extends previous findings of high prevalence of NPS among PD patients, and draws attention to analyze the full spectrum of PD behavioral characteristics from early stages. The systematic recognition of the presence and severity of comorbid neuropsychiatric conditions in PD can help the specialist both in the clinical management of the disease and to improve the quality of life of patients and their caregivers.

GRANTS OR FUNDING RESOURCES

None.

CONFLICTS OF INTEREST

The authors report no conflict of interest regarding this manuscript.

REFERENCES

1. 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.
2. Aarsland D, Bronnick K, Larsen JP, Tysnes OB, Alves G. Cognitive impairment in incident, untreated Parkinson disease: the Norwegian ParkWest study. *Neurology.* 2009;72:1121-6.
3. Aarsland D, Larsen JP, Lim NG, Janvin C, Karlsen K, Tandberg E, et al. Range of neuropsychiatric disturbances in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1999;67:492-6.
4. Emre M. Dementia associated with Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2003;2:229-37.
5. Pluck GC & Brown RG. Apathy in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002;73:636-42.
6. Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, De Deyn PP, Clarke CE, Lang AE, et al. A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. 056 Study Group. *N Engl J Med.* 2000;342:1484-91.
7. Barnes J & David AS. Visual hallucinations in Parkinson's disease: a review and phenomenological survey. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001;70:727-33.
8. Aarsland D, Ballard C, Larsen JP, & McKeith I. A comparative study of psychiatric symptoms in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with and without dementia. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2001;16:528-36.
9. Nilsson FM. Psychiatric and cognitive disorders in Parkinson's disease. *Curr Opin Psychiatry.* 2004;17:197-202.
10. Parkinson Study Group. Low-dose clozapine for the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 1999;340:757-63.
11. Parkinson Study Group. Pramipexole v. levodopa as initial treatment for Parkinson disease: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2000;284:1931-38.
12. Hughes CP, Berg L, Danzinger WL, Coben LA, Martin RL. A new clinical scale for staging of dementia. *Br J Psychiatry.* 1982;140:566-72.
13. Gibb WR, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1988;51:745-52.
14. Hoehn MM and Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology.* 1967; 17: 427-42.
15. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th ed.: DMS-IV. Washington, D.C.: American Psychiatric Association, 1994.
16. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. «Mini-mental state»: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiat Res.* 1975;12:189-98.
17. Custodio N, García A, Montesinos R, Lira D, Bendezú L. Validación de la prueba de dibujo de reloj-versión de Manos como prueba de cribado para detectar demencia en una población adulta mayor de Lima, Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Pública.* 2011;28(1):29-34.
18. Quiroga P, Albala C, Klaasen G. Validación de un test de tamizaje para el diagnóstico de demencia asociado a edad, en Chile. *Rev Med Chile.* 2004;132:467-78.
19. Custodio N, Lira D, Montesinos R, Gleichgerrcht E, Manes F. Utilidad del Addenbrookes's Cognitive Examination versión en español en pacientes peruanos con enfermedad de Alzheimer y demencia frontotemporal. *Vertex Rev Arg de Psiquiat.* 2012;XXIII:165-72.
20. Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. The Neuropsychiatric Inventory; Comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology.* 1994;44:2308-14.
21. Kulisevsky J, Pagonabarraga J, Pascual-Sedano B, García-Sánchez C, Gironell A. Prevalence and correlates of neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease without dementia. *Mov Disord.* 2008;23(13):1889-96.
22. Lee AH, Weintraub D. Psychosis in Parkinson's disease without dementia: Common and comorbid with other non-motor symptoms. *Mov Disord.* 2012;27(7):858-63.
23. Aarsland D, Bronnick K, Ehrh U, De Deyn PP, Tekin S, Emre M, et al. Neuropsychiatric symptoms in patients with Parkinson's disease and dementia: frequency, profile and associated care giver stress. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007;78:36-42.
24. Lyketsos CG, Steinberg M, Tschanz JT, Norton MC, Steffens DC, Breitner JC. Mental and behavioral disturbances in dementia: findings from the Cache County Study on Memory in Aging. *Am J Psychiatry.* 2000;157:708-14.
25. Lee WJ, Tsai C, Gauthier S, Wang S, Fuh JL. The association between cognitive impairment and neuropsychiatric symptoms in patients with Parkinson's disease dementia. *Int Psychogeriatr.* 2012;24:1980-97.
26. Emre M, Aarsland D, Brown R, Burn DJ, Duyckaerts C, Mizuno Y, et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2007;22:1689-707.
27. Aarsland D, Cummings JL and Larsen JP. Neuropsychiatric differences between Parkinson's disease with dementia and Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2001;16:184-91.
28. Fuh JL, Liu CK, Mega MS, Wang SJ and Cummings JL. Behavioral disorders and caregivers' reaction in Taiwanese patients with Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr.* 2001;13:121-28.
29. Factor SA, Molho ES, Podskalny GD and Brown D. Parkinson's disease: drug-induced psychiatric states. *Advances in Neurology.* 1995;65:115-38.
30. Fenelon G, Goetz CG and Karenberg A. Hallucinations in Parkinson disease in the pre-levodopa era. *Neurology.* 2006;66:93-8.
31. Williams DR and Lees AJ. Visual hallucinations in the diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a retrospective autopsy study. *Lancet Neurol.* 2005;4:605-10.

Correspondence:

Nilton Custodio

Clínica Internacional

Avenida Garcilaso de la Vega 1420. Lima, Perú.

Phone: (51 1) 619 6161 anexo: 5004

Fax: (51 1) 431 9677

Cell phone: (51) 992509235

E-mail: niltoncustodio@neuroconsultas.com