

Ziprasidona en la psicosis dopaminérgica parkinsoniana

E. Durán-Ferreras, M. Álvarez-López, J.M. García-Moreno, J. Chacón

ZIPRASIDONA EN LA PSICOSIS DOPAMINÉRGICA PARKINSONIANA

Resumen. Introducción. La psicosis dopaminérgica que aparece en la enfermedad de Parkinson (PDP) es una complicación a menudo relacionada con la frecuente toma de antiparkinsonianos, sobre todo levodopa y agonistas dopaminérgicos, que aumenta la morbilidad de estos pacientes y el riesgo de institucionalización y de difícil manejo terapéutico. Su tratamiento se basaba en disminuir los fármacos antiparkinsonianos o usar antipsicóticos atípicos por sus –al menos en teoría– escasos o nulos efectos motores. En este trabajo se revisa el papel que puede desempeñar la ziprasidona (ZPS) en la PDP. Desarrollo. Se han revisado los trabajos publicados en los que se emplea ZPS para tratar la PDP. Hasta la fecha hay un escaso número de trabajos y con pocos pacientes incluidos en cada uno. No obstante, parece que en dosis menores que en la esquizofrenia (20-80 mg/día) constituye un eficaz antipsicótico. En general, la aparición de efectos adversos extrapiramidales es escasa y leve. En algún paciente se detectó risa patológica. El fármaco ha sido bien tolerado y seguro. Conclusión. Parece que la ZPS es un eficaz antipsicótico para la PDP, y con nulos o escasos efectos extrapiramidales, además de ser seguro y bien tolerado. No obstante, dado el escaso número de trabajos y pacientes, se requieren más estudios y, a ser posible, aleatorizados doble ciego para valorar el verdadero papel de la ZPS en la PDP. [REV NEUROL 2008; 46: 476-80]
Palabras clave. Antipsicóticos atípicos. Enfermedad de Parkinson. Psicosis dopaminérgica. Ziprasidona.

INTRODUCCIÓN

Aunque James Parkinson comentaba, al describir la parálisis agitante, que la mente no se veía afectada [1], se sabe de la existencia de un cuadro psicótico a lo largo de la evolución de muchos pacientes con enfermedad de Parkinson (EP). Se estima que aparece en el 15-40% de estos pacientes [2]. La causa principal es la estimulación dopaminérgica por la medicación de los sistemas mesolímbico y mesocortical, aunque se ha comprobado que la cantidad total de levodopa o de agonistas dopaminérgicos no suele ser mayor en los pacientes con psicosis dopaminérgica parkinsoniana (PDP) que en los que no la presentan [3]. Además, hay datos que sugieren que las alucinaciones pueden ser parte de la enfermedad en sí misma, pues en la era anterior a la levodopa ya existían alucinaciones [4]. Y existen asimismo factores que favorecen su aparición, como la edad avanzada y la disfunción cognitiva previa [5,6].

Estos enfermos con PDP tienen mayor riesgo de ingreso en instituciones [7], mayor morbilidad [5,6,8], y plantean un problema en su cuidado y tratamiento para los familiares y para los facultativos, respectivamente. De hecho, junto con el deterioro cognitivo, la psicosis está entre las principales causas de estrés entre los cuidadores [9].

El tratamiento de los cuadros alucinatorios y delirantes en la EP debe hacerse en distintas etapas o fases [10]:

- Eliminar una posible causa exógena del cuadro (infecciones, alteraciones del balance hidroelectrolítico, lesión orgánica cerebral, etc.).
- Retirar, si es posible, los fármacos con efectos anticolinérgicos usados en la EP (antidepresivos tricíclicos, relajantes musculares, antiespasmódicos, etc.).

- Reducir y, si es posible, suprimir la medicación antiparkinsoniana con capacidad de inducir psicosis. El orden de retirada debe ser el siguiente: anticolinérgicos, amantadina, inhibidores de la monoaminoxidasa-B, agonistas dopaminérgicos y levodopa. La reducción se hará progresivamente para evitar la aparición del síndrome neuroléptico maligno [11].
- Usar la dosis más baja de levodopa que proporcione un control satisfactorio de los síntomas motores de la EP.

Si no es posible controlar la psicosis sin provocar deterioro de los síntomas motores, debe considerarse el empleo de neurolépticos. Los clásicos, como el haloperidol, no se recomiendan, pues el 50-75% de los pacientes tratados con ellos presenta síntomas extrapiramidales, por el bloqueo de los receptores dopaminérgicos D₂ estriatales [12]. La disyuntiva de elegir entre mejorar la psicosis o la clínica motora se superó teóricamente al aparecer los antipsicóticos atípicos en contraposición a los anteriores, que abren la posibilidad de tratar la psicosis sin disminuir la medicación antiparkinsoniana y sin afectar significativamente la función motora [13]. Se cree que esta característica se debe a que tienen mayor afinidad por los receptores de serotonina 5-HT₂ que por los de dopamina [14]. El primero de estos neurolépticos fue la clozapina, que demostró la disociación entre la mejoría de los síntomas psicóticos y la falta de afectación de la función motora [15]. Como desventaja importante cabe señalar que el 0,6-1,2% de los enfermos tratados con clozapina presenta agranulocitosis, lo que obliga a realizar controles hematológicos de forma periódica [16].

Posteriormente han aparecido otros antipsicóticos atípicos con el objetivo de superar las desventajas de la clozapina. La risperidona demostró que, incluso en dosis bajas, provocaba deterioro de la función motora, por lo que se descartó para esta indicación. Los estudios con olanzapina parecen indicar que, en general, empeora el parkinsonismo [17]. La quetiapina parece ser un fármaco eficaz en esta indicación, incluso comparable a la clozapina en algunos estudios [18], aunque en otros estudios los resultados no han sido los esperados [19]. Respecto a los tres últimos antipsicóticos atípicos comercializados, no hay es-

Aceptado tras revisión externa: 11.02.08.

Servicio de Neurología. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla, España.

Correspondencia: Dr. Eduardo Durán Ferreras. Urbión, 17, 9.º A. E-41005 Sevilla. E-mail: eduardoduranferreras@gmail.com

Conflicto de intereses. Los autores manifiestan que este trabajo no ha recibido ningún tipo de financiación.

© 2008, REVISTA DE NEUROLOGÍA

Tabla. Trabajos con ziprasidona en la psicosis dopaminérgica parkinsoniana.

Estudio	Dosis máxima	N ₁	N ₂	N ₃	Efectos adversos (n)
Connemann et al [23]	80 mg/día	1	1 (CLZ, QTP, ARP)	1	Ninguno
Shiah et al [24]	120 mg/día	1	1 (QTP)	1	Ninguno
Oechsner et al [25]	20 mg/día) (parenteral)	5	2 (CLZ, QTP)	5	Ninguno
Micheli et al [26]	60 mg/día	6	3 (QTP, CLZ)	3	Leve deterioro motor (1)
Gómez-Esteban et al [27]	40 mg/día	12	5 (¿?)	10	Leve deterioro motor (2) Deterioro de la marcha (2) Sedación (1)
Schindehutte et al [28]	80 mg/día	4	4 (CLZ, QTP)	3	Risa patológica (2) Prolongación de períodos <i>off</i> (1)

ARP: aripiprazol; CLZ: clozapina; N₁: número de pacientes incluidos; N₂: número de pacientes que previamente habían tomado otro neuroléptico suspendido por ineficacia/intolerancia; N₃: número de pacientes con mejoría importante o total de la psicosis; PDP: psicosis dopaminérgica parkinsoniana; QTP: quetiapina; ZPS: ziprasidona.

tudios con amisulprida en la PDP. Los escasos estudios existentes con aripiprazol han arrojado datos negativos en cuanto a que exacerba los síntomas motores [20,21]. En este trabajo se revisan los estudios realizados con ziprasidona (ZPS).

La ZPS es un antipsicótico atípico que actúa básicamente bloqueando los receptores dopaminérgicos D₂ y con una afinidad ocho veces mayor sobre los serotoninérgicos 5-HT_{2A}. De esta misma familia también bloquea los receptores 5-HT_{1D} y 5-HT_{2C}, el adrenérgico α_1 y el histaminérgico H₁. Además, actúa inhibiendo la recaptación de serotonina y noradrenalina, y como agonista 5-HT_{1A}. En resumen, su perfil es similar a la risperidona, pero su capacidad agonista 5-HT_{1A} le dota de cierto poder ansiolítico y antidepressivo [3]. De los antipsicóticos atípicos comercializados, es el único, junto con la olanzapina, disponible por vía parenteral además de la oral. En España está disponible desde enero de 2003 con las indicaciones en la ficha técnica de tratamiento de la esquizofrenia y tratamiento de episodios maníacos o mixtos de gravedad moderada asociados con trastorno bipolar [22].

TRABAJOS CON ZPS EN LA PDP

Hasta la fecha se ha publicado un escaso número de trabajos sobre los resultados de haber usado la ZPS en la PDP [23-28]. Todos ellos se recogen en la tabla.

Hay que destacar que el número de ellos es muy bajo (tan sólo seis). Además, el número de pacientes incluidos en cada uno es igualmente bajo, incluso a veces se trata de un único paciente descrito, y en tan sólo un trabajo se supera por poco la decena de pacientes incluidos.

El primero de ellos [23] describe la utilidad de la ZPS en una paciente de 70 años con EP de 16 años de evolución y una PDP que había sido tratada previamente con clozapina, lo que había provocado una agranulocitosis. La quetiapina (800 mg/día) no había logrado controlar los síntomas y el aripiprazol en dosis de 10 mg/8 h tampoco mostró beneficio; por el contrario, empeoró la clínica motora. Con una dosis máxima de ZPS de 80 mg/día, el cuadro delirante y alucinatorio desapareció sin cambios en la función motora, medido con la escala UPDRS (*Unified Parkinson's Disease Rating Scale*).

Con una dosis de ZPS algo mayor (120 mg/día), desapareció el cuadro psicótico de un varón de 63 años con PDP que se había sometido previamente a una estimulación cerebral profunda subtalámica. Al igual que en el caso anterior, se probó la quetiapina previamente, pero la dosis eficaz (700 mg/día) empeoraba los síntomas motores. La ZPS se toleró bien y no provocó efectos adversos, incluido el empeoramiento motor según la UPDRS [24]. Oechsner et al [25] han publicado los casos de cinco pacientes con PDP que presentaron un episodio de agitación aguda tratada con una inyección intramuscular de ZPS (tres pacientes con 10 mg y dos

pacientes con 20 mg). Dicha medicación consiguió controlar la sintomatología; la puntuación media en la BPRS (*Brief Psychiatric Rating Scale*) a las dos horas de la inyección pasó de 72,2 a 47,6; la diferencia fue estadísticamente significativa ($p = 0,006$).

Micheli et al [26] trataron a seis pacientes con EP con ZPS en dosis de 20 a 60 mg/día para el tratamiento de una PDP [26]. Dos de ellos nunca habían tomado neurolépticos, tres habían sido tratados previamente con quetiapina (con escasa respuesta, aunque en una dosis baja, 50 mg/día) y al otro se le cambió la clozapina a ZPS por su mejor perfil hematológico. En la mitad de los pacientes no hubo cambios ni en la puntuación de las escalas motoras (UPDRS partes II y III) ni en la psiquiátrica medida por la BPRS. Los otros tres pacientes mejoraron del cuadro psicótico, aunque uno de ellos tuvo un empeoramiento motor. El tratamiento se toleró bien en los casos restantes.

El trabajo con mayor número de pacientes es el de Gómez-Esteban et al [27], que trataron a 12 pacientes afectados de una PDP con 20-40 mg/día de ZPS durante 12 semanas. Cinco de los pacientes habían tomado previamente otros neurolépticos (no se describen cuáles ni qué dosis se emplearon) que fueron suspendidos por empeoramiento de la clínica extrapiramidal y la excesiva sedación que producían. De los 12 pacientes, dos abandonaron el estudio por efectos adversos (uno por sedación y otro por alteraciones de la marcha). De los diez restantes, todos mejoraron la puntuación en la escala NPI (*Neuropsychiatric Inventory*), y como contrapartida, dos empeoraron levemente la puntuación en la subescala motora de la UPDRS (parte III) y otro empeoró con respecto a la marcha. No se detectaron alteraciones analíticas ni electrocardiográficas, y el fármaco –salvo los acontecimientos comentados– se toleró bien.

Schindehutte et al [28] han publicado recientemente el último trabajo al respecto. En él se trataba el caso de cuatro pacientes con PDP que no pudo controlarse ni con clozapina ni con quetiapina por falta de eficacia (en todos los casos) o sedación excesiva en dos de los pacientes tratados con clozapina. Las dosis de dichos fármacos oscilaron entre 25 y 75 mg/día para la clozapina y entre 50 y 250 mg/día para la quetiapina. Se probó entonces con ZPS (40 mg/día en un paciente y 80 mg/día en el resto). Uno de los pacientes (con una EP de 20 años de evolución) sufrió un incremento de los períodos *off* y los síntomas psicóticos mejoraron

sólo parcialmente. Los otros tres pacientes consiguieron una mejoría significativa de los síntomas psicóticos sin deterioro motor. De este subgrupo de pacientes, los dos que tomaban dosis de 80 mg/día presentaron una risa patológica dependiente de la dosis. La monitorización de los síntomas motores y psicóticos se basó en la evaluación clínica sin usar ninguna escala.

Por último, López del Val et al [29] describieron muy brevemente que habían tratado a 43 enfermos de PDP con ZPS (20-40 mg/día), con buena respuesta antipsicótica y sin efectos adversos.

DISCUSIÓN

La aparición de efectos neuropsiquiátricos asociado a los fármacos dopaminérgicos es aproximadamente del 25%, y es mucho más frecuente la aparición de alucinaciones que de delirios [30]. Si éstas aparecieran precozmente, habría que pensar que el cuadro no se trata de una EP y orientaría más a una demencia por cuerpos de Lewy [31]. Las alucinaciones, inicialmente benignas y que no atemorizan o preocupan al paciente, y con un nivel de crítica correcto, suelen transformarse en un comportamiento paranoico con temor, disminución de la atención, delirios de persecución y de contenido sexual. Una vez que aparece la alucinación, es difícil que desaparezca por completo, aunque su intensidad suele ser fluctuante [32].

La fisiopatología de la PDP no se conoce del todo. Se piensa que las alucinaciones precoces podrían relacionarse con una hipersensibilidad de los receptores mesolímbicos; sin embargo, las que aparecen tardíamente se deberían a una patología intrínseca cortical con un déficit colinérgico [33].

La ZPS ha demostrado ser un fármaco eficaz para el control de los síntomas psicóticos de la esquizofrenia con eficacia comparable a neurolepticos clásicos (haloperidol) y atípicos (risperidona, olanzapina) [34], y con una tasa de efectos adversos extrapiramidales muy baja, comparable a la del placebo [35]. Estos hechos y la falta de un tratamiento altamente eficaz y seguro para la PDP (la agranulocitosis que aparece con la clozapina limita mucho su contrastada eficacia y la quetiapina no siempre es útil; la olanzapina y la risperidona empeoran con frecuencia el parkinsonismo) obligan a que los nuevos antipsicóticos atípicos que se vayan a comercializar se prueben en esta indicación para intentar conseguir superar las limitaciones de los existentes.

Respecto a la posología, de los pacientes tratados de forma mantenida con ZPS para el control de la PDP comentados [23, 24,26-28] (excluimos los tratados por vía parenteral puntualmente por agitación [25]), la dosis máxima utilizada ha oscilado entre 20 y 80 mg/día salvo en un caso, que precisó 120 mg/día [24]. Se considera que 60 mg de ZPS equivalen a 2 mg de risperidona, 7,5 mg de olanzapina, 10 mg de aripiprazol, 175 mg de clozapina y 225 mg de quetiapina [36].

En cuanto a la eficacia de la ZPS en la PDP, los datos existentes son escasos pero prometedores [23-28]. Destaca que más de la mitad de los pacientes incluidos en los distintos estudios habían sido tratados previamente con otros antipsicóticos atípicos (en especial, quetiapina y clozapina, los que se consideran más eficaces como antipsicóticos y con menos efectos extrapiramidales), y éstos se habían suspendido por ineficacia o intolerancia. Bien es cierto que en varios pacientes las dosis de antipsicóticos atípicos empleadas eran bajas y podrían haberse incrementado antes de considerar al fármaco como ineficaz y sustituirlo. En cualquier caso, en la gran mayoría de los pacientes

la ZPS consiguió el control de la PDP (23 de los 29 pacientes comentados) y aparecieron efectos adversos motores en seis de los 29, que en la mitad de los casos fueron leves. En dos de los pacientes del trabajo de Schindehutte et al [28] apareció una risa patológica nunca antes relacionada con la ZPS.

Los aspectos cognitivos no se han medido en ninguno de los trabajos referidos [23-28]. Sí se ha hecho en sujetos que tomaban olanzapina. En pacientes con PDP se midió con el test minimal en un estudio abierto [37] y se encontró mejoría. En pacientes con esquizofrenia, el resultado fue positivo en el grupo de olanzapina frente al de haloperidol [38,39]. Estos efectos cognitivos beneficiosos se deben a la acción de la olanzapina sobre el metabolismo neuronal o sobre la neurotransmisión prefrontal [40]. En este último grupo de pacientes (no hay estudios en pacientes con PDP), la ZPS ha demostrado una mejoría similar a la de la olanzapina en múltiples tests cognitivos [41].

Con respecto a la seguridad, los datos existentes en la esquizofrenia parecen apuntar que se trata de un fármaco seguro y bien tolerado, además de eficaz, aunque un escalado de dosis inadecuado provoca una importante tasa de abandonos [42], probablemente por intolerancia a los efectos adversos. Un dato importante a destacar con los antipsicóticos atípicos es el tema de la agranulocitosis. En un principio se achacó exclusivamente a la clozapina. Pero con la generalización del uso de los antipsicóticos atípicos en una enfermedad tan prevalente como la esquizofrenia, se han documentado casos con otros antipsicóticos atípicos como la olanzapina y la risperidona [43,44]. Igual ha sucedido con la quetiapina [45]. Incluso hay un caso descrito con ZPS, si bien el paciente había presentado previamente problemas hematológicos en relación con la olanzapina [46]. De hecho, se ha demostrado *in vitro* que diferentes antipsicóticos atípicos son nocivos para el desarrollo de los leucocitos [47]. No obstante, hay que recordar que estos casos son excepcionales (salvo con la clozapina, donde aproximadamente en el 1% de los pacientes aparece agranulocitosis). En realidad, no se recomienda (a excepción de la clozapina) la realización de controles hematológicos periódicos en pacientes que toman antipsicóticos atípicos. Por último, en cuanto al tema de la seguridad hay que señalar que se ha descrito la aparición de un síndrome neuroléptico maligno precipitado por la toma de ZPS, tanto en un paciente con EP [48] como en uno con esquizofrenia [49,50].

La ganancia ponderal se conoce como un efecto adverso de los antipsicóticos atípicos [51]. Al parecer, los que con más intensidad la provocan son la clozapina y la olanzapina, y los que menos, la ZPS y el aripiprazol [52]. De hecho, se ha descrito una normalización del peso con ZPS tras haber aumentado éste espectacularmente con tiaprida [53]. Otro efecto secundario, en parte también influenciado por la ganancia de peso, es la aparición de hiperglucemia y diabetes mellitus en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos [54]. Este efecto parece ser mayor en los pacientes tratados con clozapina y olanzapina. Otro es la hiperlipemia, en la cual parece que los fármacos más nocivos serían la quetiapina, la clozapina y la olanzapina [55]. De hecho, parece que la ZPS presenta un perfil favorable sobre el peso y los parámetros metabólicos [56]. En esta línea, investigadores españoles han concluido que en pacientes con esquizofrenia y alteraciones metabólicas (dislipemia, diabetes, sobrepeso), la ZPS puede mostrar un mejor perfil en dichos parámetros manteniendo la eficacia antipsicótica [57].

Se sabe de la posible prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma debido a los antipsicóticos atípicos, y en

concreto, a la ZPS [58]. De hecho, ésa fue la causa de la retirada del sertindol, al ser una complicación potencialmente mortal [59]. Pero tras varios años de comercialización de la ZPS, no parece que esto sea un problema clínicamente relevante [60]. No obstante, hay algún caso descrito de torsades de pointes asociado a la toma de ZPS, aunque la paciente en cuestión tomaba otros fármacos que se han descrito como causantes de arritmias y de prolongación del intervalo QT [61]. De los estudios referidos, tan sólo en dos se ha vigilado el posible alargamiento del intervalo QT durante y después del empleo de ZPS, sin que se haya detectado en ningún caso [25,27].

De los trabajos que se comentan en este artículo, en el único en el que se han monitorizado otros parámetros además de los aspectos psicóticos y la función motora es el de Gómez-Esteban et al [27]. Los investigadores no han encontrado que, durante el tratamiento con ZPS o al finalizarlo, los pacientes tuvieran ganancia ponderal, ni alteraciones analíticas que pueden ocurrir con otros antipsicóticos atípicos (agranulocitosis, elevación de

transaminasas, dislipemia, hiperglucemia, hiperprolactinemia) ya comentados.

CONCLUSIONES

Aunque el número de pacientes con PDP tratados con ZPS es muy escaso, parece que dicho antipsicótico es eficaz y con escaso empeoramiento de los síntomas motores para esta complicación que aparece en la EP. La dosis recomendable varía entre 20 y 80 mg/día. Se debe comenzar con una dosis baja e incrementarla en función de la respuesta (control de la PDP) y de los efectos adversos (sobre todo los extrapiramidales). Parece un fármaco bien tolerado y seguro. Dada la escasa experiencia clínica en esta indicación, no se puede recomendar su uso generalizado como primera opción, aunque sería una opción razonable ante la ineficacia/intolerancia a la quetiapina. Se necesitan estudios aleatorizados doble ciego para clarificar el verdadero papel de la ZPS en la PDP.

BIBLIOGRAFÍA

- Parkinson J. An essay on the shaking palsy. London: Sherwood, Neely & Jones; 1817.
- Fenelon G, Mahieux F, Huon R, Ziegler M. Hallucinations in Parkinson's disease: prevalence, phenomenology and risk factors. *Brain* 2000; 123: 733-45.
- Kulisevsky J, Martínez-Ramírez S. Tratamiento de la psicosis en la enfermedad de Parkinson. *Neurol Supl* 2007; 3: 21-6.
- Fenelon G, Gotees CG, Karenberg A. Hallucinations in Parkinson's disease in the prelevodopa era. *Neurology* 2006; 66: 93-8.
- Lang AE, Lozano AM. Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1998; 339: 1130-43.
- Wolters EC. Dopaminomimetic psychosis in Parkinson's disease patients: diagnosis and treatment. *Neurology* 1999; 52 (Suppl 3): S10-3.
- Goetz CG, Stebbins GT. Risk factors for nursing home placement in advanced Parkinson's disease. *Neurology* 1993; 43: 2227-9.
- Goetz CG, Stebbins GT. Mortality and hallucinations in nursing home patients with advanced Parkinson's disease. *Neurology* 1995; 45: 669-71.
- 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.
- Olanow CW, Watts RL, Koller WC. An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease (2001): treatment guidelines. *Neurology* 2001; 56 (Suppl 5): S1-88.
- Friedman JH, Feinberg SS, Feldman RG. A neuroleptic malignant-like syndrome due to levodopa therapy withdrawal. *JAMA* 1985; 254: 2792-5.
- Collaborative Working Group on Clinical Trial Evaluations. Assessment of EPS and tardive dyskinesia in clinical trials. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 (Suppl 12): S23-7.
- Campbell M, Young PI, Bateman DN, Smith JM, Thomas SHL. The use of atypical antipsychotics in the management of schizophrenia. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 47: 13-22.
- Friedman JH, Factor SA. Atypical antipsychotics in the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2000; 15: 201-11.
- Rabey JM, Treves TA, Neufeld MY, Orlov E, Korczyn AD. Low-dose clozapine in the treatment of levodopa-induced mental disturbances in Parkinson's disease. *Neurology* 1995; 45: 432-4.
- Idaanpaan-Heikkilä J, Alhava E, Okinova M, Palva I. Agranulocytosis during treatment with clozapine. *Eur J Clin Pharmacol* 1977; 11: 193-8.
- Durán E, Chacón J, Durán JA. Papel de la olanzapina en la psicosis dopaminérgica parkinsoniana. *Rev Neurol* 2002; 35: 691-6.
- Merims D, Balas M, Peretz C, Shabtai H, Giladi N. Rater-blinded, prospective comparison: quetiapine versus clozapine for Parkinson's disease psychosis. *Clin Neuropharmacol* 2006; 29: 331-7.
- Rabey JM, Prokhorov T, Miniovitz A, Dobronevsky E, Klein C. Effect of quetiapine in psychotic Parkinson's disease patients: a double-blind labeled study of 3 months duration. *Mov Disord* 2007; 22: 313-8.
- Friedman JH, Berman RM, Goetz CG, Factor SA, Ondo WG, Wojcieszek J, et al. Open-label flexible-dose pilot study to evaluate the safety and tolerability of aripiprazole in patients with psychosis associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006; 21: 2078-81.
- Fernández HH, Trieschmann ME, Friedman JH. Aripiprazole for drug-induced psychosis in Parkinson disease: preliminary experience. *Clin Neuropharmacol* 2004; 27: 4-5.
- Monografía de Zeldox[®]. Madrid: Pfizer; 2003.
- Connemann BJ, Schoenfeld-Lecuona C. Ziprasidone in Parkinson's disease psychosis. *Can J Psychiatry* 2004; 49: 73.
- Shiah IS, Lin CL, Mao WC, Luu SU. Ziprasidone in the treatment of Parkinson's disease psychosis. *Eur Psychiatry* 2006; 21: 578-9.
- Oechsner M, Korchounov A. Parenteral ziprasidone: a new atypical neuroleptic for emergency treatment of psychosis in Parkinson's disease? *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2005; 20: 203-5.
- Micheli F, Taubenslag N, Gatto E, Scorticanti MC. Ziprasidone and psychosis in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 2005; 28: 254.
- Gómez-Esteban JC, Zarranz JJ, Velasco F, Lezcano E, Lachen MC, Rouco I, et al. Use of ziprasidone in parkinsonian patients with psychosis. *Clin Neuropharmacol* 2005; 28: 111-4.
- Schindehutte J, Trenkwalder C. Treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease with ziprasidone can induce severe dose-dependent off-periods and pathological laughing. *Clin Neurol Neurosurg* 2007; 109: 188-91.
- López del Val LJ, Santos S. Quetiapina y ziprasidona en el tratamiento de los trastornos psicóticos de la enfermedad de Parkinson. *Rev Neurol* 2004; 39: 661-7.
- Aarsland D, Larsen JP, Cummins JL, Laake K. Prevalence and clinical correlates of psychotic symptoms in Parkinson disease: a community-based study. *Arch Neurol* 1999; 56: 595-601.
- McKeith IG. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the Consortium on DLB International Workshop. *J Alzheimers Dis* 2006; 9 (Suppl 3): S417-23.
- Wolters E. PD-related psychosis: pathophysiology with therapeutic strategies. *J Neural Transm Suppl* 2006; 71: 31-7.
- Williams DR, Lees AJ. Visual hallucinations in the diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a retrospective autopsy study. *Lancet Neurol* 2005; 4: 605-10.
- Baca E, Azanza JR, Giner J, Saiz-Ruiz J, Vallejo J, Díez T, et al. Ziprasidone: from pharmacology to the clinical practice. One year of experience. *Actas Esp Psiquiatr* 2005; 33: 311-24.
- Arato M, O'Connor R, Meltzer HY, ZEUS Study Group. A 1-year, double-blind, placebo-controlled trial of ziprasidone 40, 80 and 160 mg/day in chronic schizophrenia: the Ziprasidone Extended Use in Schizophrenia (ZEUS) study. *Int Clin Psychopharmacol* 2002; 17: 207-15.
- Expert Consensus Panel for Optimizing Pharmacologic Treatment of Psychotic Disorders. The Expert Consensus Guideline Series. Optimizing pharmacologic treatment of psychotic disorders. *J Clin Psychiatry* 2003; 64 (Suppl 12): S2-97.
- Chacón JR, Durán E, Durán JA, Álvarez M. Utilidad de la olanzapina en la psicosis inducida por levodopa en pacientes parkinsonianos. *Neurología* 2002; 17: 7-11.
- Weiser M, Shneider-Beerli M, Nakash N, Brill N, Bawnik O, Reiss S, et

- al. Improvement in cognitions associated with novel antipsychotic drugs: a direct drug effect or reduction of extrapyramidal symptoms? *Schizophr Res* 2000; 46: 81-9.
39. Purdon SE, Jones BD, Stip E, Labelle A, Addington D, David SR, et al. Neuropsychological change in early phase schizophrenia during 12 months of treatment with olanzapine, risperidone or haloperidol. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 249-58.
 40. Purdon SE. Olanzapine and models of cognition. In Tran PV, Bymaster F, Tye N, Herrera J, Breier A, Tollefson GD, eds. *Olanzapine (Zyprexa): a novel antipsychotic*. Baltimore: Williams & Wilkins; 2000.
 41. Harvey PD. Ziprasidone and cognition: the evolving story. *J Clin Psychiatry* 2003; 64 (Suppl 19): S33-9.
 42. Kudla D, Lambert M, Domin S, Kasper S, Naber D. Effectiveness, tolerability, and safety of ziprasidone in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder: results of a multi-centre observational trial. *Eur Psychiatry* 2007; 22: 195-202.
 43. Stübner S, Grohmann R, Engel R, Bandelow B, Ludwig WD, Wagner G, et al. Blood dyscrasias induced by psychotropic drugs. *Pharmacopsychiatry* 2004; 37 (Suppl 1): S70-8.
 44. Thome J, Kopf D. Haematological abnormalities during treatment with atypical antipsychotics. *Psychiatr Prax* 2005; 32: 167-71.
 45. Cowan C, Oakley C. Leukopenia and neutropenia induced by quetiapine. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007; 31: 292-4.
 46. Montgomery J. Ziprasidone-related agranulocytosis following olanzapine-induced neutropenia. *Gen Hosp Psychiatry* 2006; 28: 83-5.
 47. Pessina A, Turlizzi E, Bonomi A, Guizzardi F, Cavicchini L, Croera C, et al. In vitro toxicity of clozapine, olanzapine, and quetiapine on granulocyte-macrophage progenitors (GM-CFU). *Pharmacopsychiatry* 2006; 39: 20-2.
 48. Gray NS. Ziprasidone-related neuroleptic malignant syndrome in a patient with Parkinson's disease: a diagnostic challenge. *Hum Psychopharmacol* 2004; 19: 205-7.
 49. Ozen ME, Yumru M, Savas HA, Cansel N, Herken H. Neuroleptic malignant syndrome induced by ziprasidone on the second day of treatment. *World J Biol Psychiatry* 2007; 8: 42-4.
 50. Leibold J, Patel V, Hasan RA. Neuroleptic malignant syndrome associated with ziprasidone in an adolescent. *Clin Ther* 2004; 26: 1105-8.
 51. Popovic V, Doknic M, Maric N, Pekic S, Damjanovic A, Miljic D. Changes in neuroendocrine and metabolic hormones induced by atypical antipsychotics in normal-weight patients with schizophrenia. *Neuroendocrinology* 2007; 85: 249-56.
 52. Newcomer JW. Metabolic considerations in the use of antipsychotic medications: a review of recent evidence. *J Clin Psychiatry* 2007; 68 (Suppl 1): S20-7.
 53. Meisel A, Winter C, Zschenderlein R, Arnold G. Tourette syndrome: efficient treatment with ziprasidone and normalization of body weight in a patient with excessive weight gain under tiapride. *Mov Disord* 2004; 19: 991-2.
 54. Sernyak MJ, Gulanski B, Rosenheck R. Undiagnosed hyperglycemia in patients treated with atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 1463-7.
 55. De Leon J, Susce MT, Johnson M, Hardin M, Pointer L, Ruaño G, et al. A clinical study of the association of antipsychotics with hyperlipidemia. *Schizophr Res* 2007; 92: 95-102.
 56. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, et al, for the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005; 353: 1209-23.
 57. Montes JM, Rodríguez JL, Balbo E, Sopelana P, Martín E, Soto JA, et al. Improvement in antipsychotic-related metabolic disturbances in patients with schizophrenia switched to ziprasidone. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007; 31: 383-8.
 58. Taylor D. Ziprasidone in the management of schizophrenia: the QT interval issue in context. *CNS Drugs* 2003; 17: 423-30.
 59. Barnett AA. Safety concerns over the antipsychotic drug sertindole (news item). *Lancet* 1996; 348: 256.
 60. Greenberg WM, Citrome L. Ziprasidone for schizophrenia and bipolar disorder: a review of the clinical trials. *CNS Drug Rev* 2007; 13: 137-77.
 61. Heinrich TW, Biblo LA, Schneider J. Torsades de pointes associated with ziprasidone. *Psychosomatics* 2006; 47: 264-8.

ZIPRASIDONE IN PARKINSONIAN DOPAMINE PSYCHOSIS

Summary. Introduction. *The dopamine psychosis that appears in Parkinson's disease (PDP) is a complication that is often related with frequent intake of antiparkinsonian agents, especially levodopa and dopamine agonists. Morbidity and the risk of being institutionalised are increased in such patients and therapeutic management is difficult. Its treatment is based on reducing the intake of antiparkinsonian drugs or the use of atypical antipsychotics, due to the fact that they have scarce or no motor effects (at least in theory). In this work, we examine the role that ziprasidone (ZPS) can play in PDP. Development. We reviewed the studies in which ZPS was used to treat PDP that have appeared in the literature. To date, very few studies have been conducted and only a small number of patients were included in each case. Nevertheless, it seems that, at doses below those used in schizophrenia (20-80 mg/day), ZPS is an effective antipsychotic. In general, the extrapyramidal side effects that do appear are infrequent and mild. Pathological laughter was detected in some patients. The drug was well tolerated and safe. Conclusions. ZPS seems to be an effective antipsychotic for PDP, with scarce or no extrapyramidal side effects; it is also safe and well tolerated. In view of the scarcity of studies and patients, however, further research is needed (if possible, by means of double-blind randomised trials) to be able to assess the true role of ZPS in PDP. [REV NEUROL 2008; 46: 476-80]*

Key words. *Atypical antipsychotics. Dopamine psychosis. Parkinson's disease. Ziprasidone.*