

IDENTIFICACIÓN Y MANEJO DE TRASTORNOS AFECTIVOS EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

RESUMEN

La enfermedad de Parkinson, enfermedad neurodegenerativa que afecta principalmente a la sustancia negra y a la disponibilidad cerebral de dopamina, puede causar no sólo síntomas físicos sino también síntomas psiquiátricos, siendo el más común de estos últimos la depresión. De aparición antes, junto o después de los síntomas motores, no existe un paralelismo demostrado entre la gravedad o evolución de la Enfermedad de Parkinson y la clínica depresiva. Numerosos autores han intentado estudiar la prevalencia de depresión en la Enfermedad de Parkinson apareciendo cifras tan diversas entre el 7% y el 68% según diferentes criterios de inclusión en los estudios, siendo la prevalencia del 40% la cifra más manejada. Los síntomas depresivos no sólo aparecen en la Enfermedad de Parkinson como reactivos a esta sino que existe alteraciones bioquímicas y estructurales ligadas a la enfermedad. Estos síntomas, de difícil medición por la falta de escalas apropiadas, pueden confundirse y solaparse con la apatía, abulia, anergia, alteraciones del sueño y pérdida de peso propias de la Enfermedad de Parkinson, por ello son necesarios indicadores de depresión como la presencia de ideas de muerte y autolisis, anhedonia, pesimismo, disforia e irritabilidad para identificar el trastorno.

Aunque no hay suficientes datos disponibles acerca de la efectividad y la seguridad de los tratamientos antidepresivos en la enfermedad de Parkinson como para hacer recomendaciones sobre su uso, existen trabajos que presentan opciones farmacológicas a tener en cuenta.

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad de Parkinson (EP) es una enfermedad neurodegenerativa del sistema nervioso central que afecta al 2% de los mayores de 65 años y cuya principal característica es la afectación progresiva de neuronas de la sustancia negra -pars compacta-. La consecuencia más importante de esta pérdida neuronal es una marcada disminución en la disponibilidad cerebral de dopamina y con ello a una disfunción en la regulación de las principales estructuras cerebrales implicadas en el control del movimiento.

Los principales síntomas de este trastorno motor progresivo son la torpeza generalizada, bradicinesia, escasez de motilidad espontánea –parpadeo y braceo entre

otros-, temblor de reposo y rigidez. Al evolucionar la enfermedad puede aparecer deterioro de la marcha y alteración de los reflejos de reequilibrio dando lugar a caídas. Además de los síntomas motores no es infrecuente la aparición de disfunción autonómica (urgencia e incontinencia miccional entre otros) o deterioro cognitivo. Trastornos afectivos y alteraciones conductuales aparecen frecuentemente acompañando las alteraciones del movimiento.

En cualquier caso, debe hacerse énfasis en la enorme variabilidad de la evolución de la EP, de forma que en algunos pacientes el proceso neurodegenerativo progresa muy lentamente mientras que en otros puede ser más rápido.

EPIDEMIOLOGÍA

Además de los síntomas motores, la EP ocasiona un gran abanico de alteraciones neuropsiquiátricas entre las cuales la depresión es la más prevalente. La asociación entre la EP y los trastornos depresivos ha sido estudiada desde la década de los años 20 y numerosos autores han intentado establecer la prevalencia entre ambos trastornos (Tabla 1). En 1922 es publicado el primer estudio cuyo objetivo era buscar el porcentaje de asociación entre la EP y el Trastorno depresivo mayor con un 7% de prevalencia, posteriormente, en 1949 se publica el segundo estudio mostrando una prevalencia del 40% teniendo también y únicamente en cuenta el diagnóstico de Trastorno depresivo mayor. A partir de la década de los 60 aumenta el interés en esta área y son publicados numerosos estudios incluyendo los diagnósticos de distimia y otras depresiones leves y moderadas además del Trastorno depresivo mayor, dando lugar a muy diferentes prevalencias según los diferentes criterios de inclusión de los estudios.

ESTUDIO	PREVALENCIA DEPRESIÓN	TOTAL
Patrick and Levy's 1922	7%	31% sólo depresión mayor
Mjones's 1949	40%	
Década 1960 (3 estudios)	7-67%	
Década 1970 (6 estudios)	29-70%	42.4% incluyendo distimia, depresión mayor y depresiones leves o moderadas.
Década 1980 (21 estudios)	12-70%	
Década de 1990 (13 estudios)	7-68%	

TABLA 1

Podemos estimar de este modo que la asociación entre la EP y los trastornos depresivos según los diversos estudios publicados en los últimos 35 años en un 42.4% y que la incidencia anual de nuevos casos de depresión entre la población general adulta es de un 0.17/año frente a 1.86 casos nuevos al año entre pacientes diagnosticados de EP.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Además de los síntomas propiamente motores, en la evolución de la EP van apareciendo otros muchos que son compartidos con los trastornos depresivos como la apatía, la abulia, anergia, alteraciones del sueño, pérdida de peso, bradicinesia, fatigabilidad y cansancio, síntomas que en otras circunstancias podrían ser tomados en apoyo al diagnóstico de depresión y están igualmente presentes en enfermos de parkinson no deprimidos.

Ante este solapamiento de síntomas es posible el diagnóstico erróneo de trastornos depresivos en pacientes con EP sin verdadera sintomatología depresiva e incluso iniciar un tratamiento farmacológico sin necesidad del mismo. Por ello son necesarios síntomas indicadores de depresión como por ejemplo la presencia de un estado de ánimo persistentemente triste, ideas de muerte y autolisis, ideas de culpa y ruina, la anhedonia, el pesimismo, la disforia u la irritabilidad.

Otro problema relacionado con el diagnóstico de trastorno depresivo en la EP es la utilización de escalas para la medición de estos síntomas ya que escalas como la Hamilton Depression Scale, Montgomery Asberg Depression Rating Scale y Beck Depression Inventory no están validadas en pacientes con esta patología. En estas escalas varios apartados pueden ser afirmativos, tanto para los síntomas propios de la enfermedad (síntomas somáticos o neurológicos) como para síntomas estrictamente afectivos. De este modo la posible discriminación entre síntomas depresivos y síntomas de la propia EP se pone en duda y los trastornos depresivos en esta población ser sobrediagnosticados.

ASOCIACIÓN ENTRE LA DEPRESIÓN Y LA EP

¿REACTIVA A LA EP O MANIFESTACIÓN PRECOZ DE LA EP?

Existen dos perspectivas diferentes a la hora de relacionar e intentar explicar la elevada prevalencia de sintomatología depresiva entre enfermos de Parkinson. Por un lado podemos considerar la depresión como un acontecimiento reactivo ante el diagnóstico de la EP o de su evolución deteriorante y progresiva, aunque la teoría de

que los síntomas depresivos son un fenómeno biológico intrínseco a la enfermedad cobran fuerza en los últimos estudios (TABLA 3). Podemos explicar la aparición de los síntomas afectivos por los cambios bioquímicos propios de la enfermedad, aunque independientes a la aparición de las alteraciones motoras. Los síntomas depresivos anteceden con frecuencia a los síntomas motores, pudiendo persistir pese a su mejoría y no correlacionándose con la intensidad de estos.

De entre todos los estudios publicados centrados en dar una explicación a esta asociación destacamos el único meta-análisis publicado. Revisión de 14 artículos publicados entre 1989 y 2004 que concluye en que la depresión es más prevalente en la EP que en la población general y de aparición más frecuente previamente al inicio de las alteraciones motoras. Se afianzan así las hipótesis que apuestan por una base neurobiológica común para ambos trastornos.

Estudio	Objetivo	Tipo de estudio	Conclusiones
Nilsson et al. 2001	Estudiar es riesgo de desarrollar EP en pacientes depresivos comparado con pacientes con enfermedad crónica.	Cohortes Prospectivo	Pacientes con trastorno afectivo posee mayor riesgo de padecer EP (3.22) comparado con otras enfermedades crónicas (2.24).
Nilsson et al. 2002	Estudiar la existencia previa de depresión en pacientes con EP	Casos y controles Retrospectivo	Pacientes con EP poseen antecedentes de depresión (9.2%) comparado con controles (4%)
Leentjens et al. 2004	Estudiar el riesgo de padecer EP en pacientes deprimidos y no deprimidos.	Casos y controles Prospectivo	Pacientes deprimidos desarrollan EP (1.4%) en mayor medida que pacientes no deprimidos (0.4%).
Ishihara et al. 2006	Estudiar relación depresión-EP	Meta-análisis 1989-2004 14 artículos	1. Depresión más prevalente en EP que población general. 2. Depresión más frecuente previo a inicio de EP.
Brandt-Christensen et al. 2007	Estudiar el riesgo de padecer EP en pacientes deprimidos	Cohortes	1. EP está infradiagnosticada en pacientes deprimidos. 2. EP y depresión pueden compartir vías neurobiológicas comunes.

TABLA 3

ETIOLOGIA DE LA ASOCIACIÓN DEPRESIÓN-EP

Como mencionábamos en el apartado anterior podemos explicar la relación entre ambos trastornos mediante la alteración de los diferentes neurotransmisores en la EP.

Las vías dopaminérgicas mesolímbicas y mesocorticales proyectan desde el mesencéfalo ventral (cerca de la sustancia negra) al sistema límbico y estructuras corticales (preferentemente lóbulo frontal). Estas vías son las encargadas de la mediación de procesos cognitivos, emociones y están relacionadas con el sistema de recompensa. En pacientes deprimidos se ha demostrado una degeneración dopaminérgica en neuronas del mesencéfalo ventral con afectación del número y distribución de receptores dopaminérgicos (D3). La disminución de la actividad dopaminérgica está directamente relacionada con la presencia de apatía, abulia, anergia y otros síntomas propios de la EP. Además de las alteraciones dopaminérgicas destaca la disminución en la actividad de noradrenalina en el locus caeruleus lo que implica una disminución de este neurotransmisor en las conexiones con el sistema mesolímbico, estructuras corticales y sustancia negra. Existe también una disminución en la actividad de serotonina en el Núcleo dorsal del rafe y consecuentemente también en la Sustancia negra. Las disfunciones en el patrón de sueño y apetito son también explicadas por las alteraciones de estos neurotransmisores.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la depresión en la EP es mucho más problemático que el tratamiento de la depresión sin esta comorbilidad ya que no sólo los efectos anticolinérgicos de algunos antidepresivos (sobretudo antidepresivos tricíclicos –ATC-) pueden acentuar los trastornos disautonómicos propios de la EP como estreñimiento, alteraciones miccionales o alteraciones cognitivas, sino que además los antidepresivos pueden interactuar con la medicación antiparkinsoniana o acentuar los trastornos del movimiento propios de la EP, como la fluoxetina, paroxetina y fluvoxamina.

Trataremos de realizar una aproximación al tratamiento del trastorno depresivo en el contexto de la EP y para ello lo primero que se debe hacer es excluir otras causas de depresión (Ej. alteración tiroidea). Seguidamente es recomendable iniciar un tratamiento antidepresivo, basado en primer lugar en fármacos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina –ISRS- o ATC si los primeros no dan resultado, siempre y cuando los síntomas depresivos interfieran en la calidad de vida del paciente. Se puede considerar añadir un agonista dopaminérgico (pramipexol, ropirinol) ante la no respuesta de los síntomas.

Pautas centradas en una buena y equilibrada alimentación y ejercicio moderado ayudan en la recuperación y mejora de los síntomas depresivos en la EP.

Centrándonos en el tratamiento farmacológico, a lo largo de los últimos años numerosos autores han intentado mostrar los efectos de diferentes fármacos antidepressivos sobre los síntomas depresivos en esta población (TABLA 4). Son incluidos en los estudios fármacos como nortriptilina, fluvoxamina, amitriptilina, citalopram, paroxetina, sertralina, reboxetina y fluoxetina. Otros fármacos como los agonistas dopaminérgicos son incluidos por su posible efecto antidepressivo.

AUTORES	ESTUDIO	NÚMERO DE ESTUDIOS	FÁRMACO A ESTUDIO	RESULTADOS
Andersen et al. 1980	Rabdomizado placebo	-	Nortriptilina 25-150mg/d.	Mejoría de síntomas depresivos con nortriptilina vs placebo.
Klaassent et al. 1995	Revisión sistemática 1966-1993	4 estudios incluidos	-	No evidencia empírica en la que basar un tratamiento para depresión-EP
Rabey et al. 1996	Rabdomizado abierto	-	Fluvoxamina vs amitriptilina	Ambos mejoran depresión en EP sin diferencia significativa entre ellos. Efectos adversos más en ATC.
Wermuth et al. 1998	Rabdomizado placebo	-	Citalopram 20-40mg> 65a 10-20mg< 65a	Mejoría en depresión-EP vs placebo no significativa.
Chung et al. 2003 Cochrane	Meta-análisis 1966-2001	3 estudios incluidos	Nortriptilina Fluvoxamina Amitriptilina Citalopram	Datos insuficientes en la eficacia, seguridad y efectividad de antidepressivos en la depresión-EP.
Rektorova et al. 2003	Multicéntrico Prospectivo Aleatorizado	-	Pramipexol Pergolida	Pramipexol produjo una significativa mejoría en los síntomas depresivos.
Weinterbraud et al. 2005	Revisión sistemática	11 estudios incluidos	Citalopram Sertralina Paroxetina Fluoxetina Fluvoxamina Reboxetina	1. Placebo y antidepressivos similar efecto en depresión-EP. 2. Menor respuesta al tratamiento antidepressivo en EP que en pacientes no EP.
Miyasaki et al. 2006 APA	Revisión sistemática	6 estudios incluidos	Nefazodona Amitriptilina Nortriptilina Citalopram Sertralina Paroxetina Fluoxetina Pramipexol	No existen evidencias actualmente para realizar recomendaciones en el tratamiento antidepressivo.

TABLA 4

Tras revisar todos los estudios publicados podemos concluir que no existen evidencias estadísticamente significativas para realizar recomendaciones respecto al tratamiento antidepresivo.

Sin embargo algunos autores nos muestran sus recomendaciones en el tratamiento farmacológico. Entre ellos destacamos las opciones farmacológicas de Karen A. (2004) para los síntomas depresivos en la EP (TABLA 5) ya que indica dosis iniciales y de mantenimiento de diferentes fármacos antidepresivos y sus efectos secundarios más frecuentes en pacientes con EP. Además este autor muestra recomendaciones adicionales con otros fármacos con efecto antidepresivo como segunda opción (TABLA 6) como el Pramipexol y el Ropirinol que actúan mediante la resensibilización y potenciación de receptores D2/D3 en sistema mesolímbico y por lo tanto poseen un efecto en la regulación del humor. Están descritos casos de manía tras su administración.

Fármaco	Clase	Dosis de inicio	Dosis de mantenimiento	Efectos secundarios
Citalopram	ISRS	10-20mg/día	20-60mg/día	Náuseas, boca seca, somnolencia, insomnio.
Escitalopram	ISRS	10mg/día	10-20mg/día	Náuseas, diarrea, insomnio.
Paroxetina	ISRS	10-20mg/día	20-40mg/día	Efectos GI, disfunción sexual.
Sertralina	ISRS	25-50mg/día	50-200mg/día	Efectos GI, disfunción sexual.
Fluoxetina	ISRS	10-20mg/día	20-60mg/día	Efectos GI, insomnio, disfunción sexual.
Nortriptilina	ATC	10-25mg/día	50-150mg/día	Sedación, efectos anticolinérgicos (confusión).
Venlafaxina	Mixto	37.5-75mg/día	75-375mg/día	Efectos GI, insomnio, disfunción sexual.
Bupropion	-	50-100mg/día	150-450mg/día	Efectos GI, insomnio, riesgo de crisis.

TABLA 5 (GI: gastrointestinales)

Pramipexol	AgD	1mg/día	5mg/día	Hipotensión, náuseas, insomnio, psicosis.
Ropirinol	AgD	-	-	Hipotensión, náuseas, insomnio, psicosis.
Selegilina	IMAOB	10mg/día	10-20mg/día	Euforizante, síndrome serotoninérgico.

TABLA 6 (AgD: agonista dopaminérgico)

DECISIÓN EN TRATAMIENTO

La elección del tratamiento farmacológico en pacientes con EP y depresión debe ser individualizado en función de la situación clínica del enfermo. Recogiendo toda la información podemos encontrarnos con diferentes tipos de pacientes y síntomas ante los que hay que actuar de forma similar aunque con algunas pequeñas variaciones. De este modo, ante un paciente deprimido con un reciente diagnóstico de EP lo recomendable es iniciar agonistas dopaminérgicos sobretodo en pacientes mayores de 70 años y con alteraciones cognitivas asociadas debido a la mayor posibilidad de efectos secundarios como alucinaciones e ideas delirantes por parte de la levodopa.

Ante un paciente con EP deprimido y ansioso la primera elección sería la utilización de ISRS o inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina –ISRN-, teniendo en cuenta los posibles efectos secundarios como sedación, insomnio, disfunción sexual y ganancia o pérdida de peso. Si la respuesta obtenida no es adecuada se debe utilizar otro ISRS o ISRN.

Si el paciente con EP se deprime y presenta apatía lo recomendable es el inicio de un agonista dopaminérgico e inicio de ISRS o ISRN ante el aumento de síntomas depresivos. Si en este contexto tiene lugar una agitación psicomotriz se debe reducir la dosis o suprimir el agonistas dopaminérgico y el antidepresivos. Es importante también tener en cuenta que la apatía y la anhedonia asociada a la depresión en paciente con EP se relaciona con un inicio de deterioro cognitivo por lo que puede ser recomendable la introducción de un inhibidor de la acetilcolinesterasa.

Ante un paciente con EP y depresión con síntomas psicóticos lo recomendable sería que si se ha iniciado o incrementado la dosis de levodopa, agonistas dopaminérgicos, seleginina o amantadita hay que reducir o suprimir estos fármacos y aumentar de dosis de antidepresivos e iniciar un antipsicótico atípico.

Es importante tener en cuenta que ante un paciente con EP y tratamiento con seleginina hay que conocer que a dosis iguales o menores de 10mg la seleginina actúa como IMAO-B por lo que se puede asociar con ISRS o ISRN aunque no existen datos con ATC. A dosis mayores de 10mg la seleginina actúa como IMAO-B e IMAO-A por lo que ante la asociación con ISRS, ISRN o ATC pueden provocar un síndrome serotoninérgico.

Finalmente, los pacientes con EP, depresión y alteraciones del sueño lo primero que debemos considerar es la posible sedación causada por ISRS, ISRN, ATC, levodopa o agonistas dopaminérgicos en su inicio. Si la alteración del sueño es el insomnio

podemos iniciar antidepresivos sedantes como Trazodona o Mirtazapina. La asociación con benzodiazepinas no está contraindicada.

CONCLUSIONES

La depresión puede formar parte de la Enfermedad de Parkinson apareciendo conjuntamente con los síntomas motores, antes o después de éstos. A nivel bioquímico la degeneración existente en la Enfermedad de Parkinson da explicación a la aparición de síntomas depresivos como parte de ésta.

Existen dificultades en el diagnóstico de la depresión en la Enfermedad de Parkinson debido al solapamiento de síntomas y la falta de escalas validadas para su medición.

No existen evidencias claras para realizar recomendaciones en el tratamiento farmacológico de la depresión asociada a la Enfermedad de Parkinson aunque modestas aproximaciones son comentadas en diferentes publicaciones.

BIBLIOGRAFÍA

- Cummings J L. Depresión and Parkinson's disease: a review. Am J Psychiatry 1992;149: 443-454.
- Lemke MR. [Dopamine agonists in the treatment of non-motor symptoms of Parkinson's disease: depression.](#) Eur J Neurol. 2008 Sep;15 Suppl 2:9-14.
- Lemke MR. [Depressive symptoms in Parkinson's disease.](#) Eur J Neurol. 2008 Apr;15 Suppl 1:21-5. Review.
- Jamieson DR, Jamieson AE. [Depression in patients with Parkinson's disease: identification and treatment.](#) Br J Hosp Med (Lond). 2007 Sep;68(9):485-8.
- Kirsch-Darrow L, Fernandez HH, Marsiske M, Okun MS, Bowers D. [Dissociating apathy and depression in Parkinson disease.](#) Neurology. 2006 Jul 11;67(1):33-8.
- Abhay Singh. Pramipexole, ropinirole, and mania in Parkinson's disease. Am J Psychiatry. 2005. 162:4.
- Miyasaki JM, Shannon K, Voon V, Ravina B, Kleiner-Fisman G, Anderson K, Shulman LM, Gronseth G, Weiner WJ; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. [Practice Parameter: evaluation and treatment](#)

[of depression, psychosis, and dementia in Parkinson disease \(an evidence-based review\): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology.](#) Neurology. 2006 Apr 11;66(7):996-1002.

- [Ishihara L, Brayne C.](#) A systematic review of depression and mental illness preceding Parkinson's disease. Acta Neurol Scand. 2006 Apr;113(4):211-20.