



DEPRESIÓN Y PARKINSON: UN RECORRIDO POR SUS MANIFESTACIONES Y SU MANEJO CLÍNICO

Rocío Roselló Miranda, Carmen Pascual Calatayud, José Manuel García Valls, Neus Francés Sanjuán, María José Naharro Gascón, José Cano Nebot.

r.rosello.miranda@gmail.com

La Enfermedad de Parkinson primaria o idiopática es un trastorno neurodegenerativo del movimiento que resulta en múltiples síntomas motores y no motores. Es la enfermedad neurodegenerativa más frecuente en mayores de 65 años, tras la Enfermedad de Alzheimer, afectando al 1-2% de la población. La incidencia y prevalencia aumenta con la edad afectando al 3% de los sujetos entre 75-85 años y al 4-5% de los mayores de 85 años. Su base anatomopatológica se caracteriza por la pérdida progresiva de neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra del mesencéfalo, así como por la presencia de inclusiones intracelulares llamadas cuerpos de Lewy. Este conjunto de anomalías determina la alteración de la fisiología normal de los ganglios basales y las manifestaciones de la enfermedad.

En textos de la antigüedad clásica se describen distintos tipos de temblores y parálisis sin embargo tal y como la comunidad médica entiende hoy la Enfermedad de Parkinson fue descrita precisamente por el Dr James Parkinson en 1817 como "parálisis con temblor". Su mérito Parkinson consistió en integrar en un único trastorno manifestaciones que hasta ese momento eran consideradas diferentes entidades. Sin embargo, Parkinson en su descripción, no incluyó entre sus síntomas las alteraciones cognitivas ni emocionales, que cada vez van adquiriendo mayor importancia, en las cuales se centra precisamente este trabajo.

Actualmente la Enfermedad de Parkinson es considerada una condición con múltiples factores etiológicos como el daño oxidativo, las alteraciones en el funcionamiento mitocondrial y la apoptosis, que a su vez pueden estar inducidos por diferentes factores, siendo el envejecimiento el principal factor de riesgo. No obstante, alrededor de un 5% de los casos tienen un inicio joven (antes de los 40 años) que presentan probablemente un origen genético, asociado a una herencia autosómica recesiva. La mutación más común en estos casos es la del gen de la *parkina*. También se consignan en la literatura factores de riesgo ambientales como la exposición a pesticidas o traumatismos craneo-encefálicos repetidos, mientras que el consumo de cafeína, tabaco o alcohol, o la toma de antiinflamatorios no esteroideos se postulan como factores protectores.

DEPRESIÓN Y PARKINSON: UN RECORRIDO POR SUS MANIFESTACIONES Y SU MANEJO CLÍNICO

Como promedio, la enfermedad se inicia a los 60 años, siendo casi dos veces más frecuente en hombres que en mujeres. La supervivencia media se sitúa en torno a 15 años y la causa de muerte es difícil de identificar siendo la más frecuente la neumonía. Cabe destacar que la literatura se recoge datos asombrosos respecto a esta enfermedad y que orientan a un inicio silente. De hecho, más del 10% de mayores de 65 años que mueren por enfermedad no neurológica, aunque no manifiestan signos de Parkinson, en la autopsia muestran la presencia de cuerpos de Lewy y una pérdida de sustancia negra. Esto sugiere que muchas personas pueden estar desarrollando durante tiempo una enfermedad de Parkinson pero no han alcanzado el umbral del 80% necesario de afectación neuronal en el sistema dopaminérgico nigroestriatal, a partir del cual se manifiesta el síndrome rígido-acinético. Tras un periodo de latencia de unos 5-10 años, el comienzo de los síntomas de tipo motor suele ser insidioso.

Las cuatro manifestaciones clínicas cardinales de la enfermedad de Parkinson son la bradicinesia, el temblor de reposo, la rigidez, y la inestabilidad postural. El síntoma inicial en el 70-90% de los pacientes es el temblor de reposo, al principio intermitente, unilateral y en extremidades superiores para posteriormente a lo largo de la evolución extenderse al resto de extremidades. Otras manifestaciones motoras que pueden encontrarse en este tipo de enfermos son los movimientos oculares externos, la amimia, la distonia, la alteración del lenguaje y la disfagia.

Además, la enfermedad de parkinson puede precederse y se acompaña frecuentemente de un amplio abanico de trastornos neuropsiquiátricos (deterioro cognitivo, depresión, ansiedad, entre otros). La alteración cognitiva es frecuente ya desde el inicio de la enfermedad, afectando hasta un 57% de los pacientes. Se manifiesta típicamente con alteraciones en el área ejecutiva, déficits de atención, de la función visoespacial y de memoria. Los síntomas psicóticos aparecen en el 30% de los pacientes siendo las manifestaciones más comunes las alucinaciones visuales y los delirios paranoides. Habitualmente aparecen en pacientes que reciben fármacos antiparkinsonianos, sin relación directa con la dosis o duración del tratamiento. También probablemente otra consecuencia de la medicación antiparkinsoniana sea la alteración del control de impulsos que se manifiesta con ludopatía, compras compulsivas e hipersexualidad. La apatía aparece en un 20%-30% de los pacientes afectos de parkinson y se trata de un síntoma característico de la enfermedad, pudiendo manifestarse incluso antes que los síntomas motores. Se asocia a una mayor gravedad de los síntomas motores y a un superior riesgo de desarrollo de demencia. Y por último la depresión, que nos extenderemos precisamente más adelante en este tema.

El diagnóstico definitivo de la enfermedad de Parkinson primaria es anatomopatológico pues no existe ningún otro marcador específico. En la práctica clínica el dx se sustenta en la presencia de síntomas cardinales, la ausencia de signos atípicos y la buena respuesta al tratamiento con

DEPRESIÓN Y PARKINSON: UN RECORRIDO POR SUS MANIFESTACIONES Y SU MANEJO CLÍNICO

levodopa. A pesar de la extendida difusión y conocimiento de estos criterios diagnóstico, se estima que alrededor de un 24% de los pacientes se infradiagnostican. Algunas pruebas complementarias como la RMN, el SPECT y el PET-TAC, pueden apoyar el diagnóstico y ayudar a distinguirla de otros parkinsonismos. El diagnóstico diferencial se realiza principalmente con el envejecimiento normal, el temblor esencial y otras entidades que cursan con síndrome rígido-acinético, es decir, los parkinsonismos plus o los parkinsonismos secundarios como el vascular o el farmacológico, que responden pobremente al tratamiento con levodopa.

Tal y como ya se ha señalado no existe un tratamiento curativo para la enfermedad de Parkinson y la medicación se enfoca al control de síntomas. El tratamiento clásico incluye como principales fármacos para los síntomas motores la levodopa (es el más eficaz pues mejora parámetros funcionales y aumenta la esperanza de vida), los agonistas dopaminérgicos, los IMAO-B, los inhibidores COMT y los agentes anticolinérgicos. Además disponemos de otros procedimientos como la estimulación cerebral profunda y palidotomía (no recomendados para mayores de 70 años o pacientes con deterioro cognitivo).

Tras un breve repaso del marco conceptual general de la Enfermedad de Parkinson, nos centraremos en sus manifestaciones psiquiátricas, en particular en la depresión. El emergente foco en los aspectos no motores de la enfermedad en los últimos 25 años se constata en el incremento significativo del número de publicaciones sobre el tema, hasta el punto de que las publicaciones sobre depresión y Parkinson se han multiplicado por cinco. El incremento está justificado porque la presencia de trastornos depresivos es más del doble del porcentaje que se observa en la población general y superior al de otras condiciones médicas. Concretamente los datos indican que el trastorno de depresión mayor se observa en un 17% de los casos, un trastorno de depresión menor en un 22% y la distimia en un 13% de los pacientes.

Hay una serie de explicaciones que se han propuesto para clarificar la co-ocurrencia del Parkinson y la depresión. Se trata de una red explicativa compleja que tiene un fundamento neurobiológico, relacionado fundamentalmente con déficits en la transmisión noradrenérgica y muy especialmente serotoninérgica, pero paradójicamente no tanto con la dopaminérgica (Wen , Chan, Tan & Tan; 2016). En cuanto a los aspectos psicosociales ligados a la enfermedad, considerar que influyen en el humor y pueden ser factores precipitantes del inicio de la depresión. Sin embargo, la depresión no se trata solo de una reacción psicológica desadaptativa ante la experiencia negativa que comporta, puesto que los síntomas depresivos pueden preceder a los síntomas motores y constituir una manifestación temprana del proceso neuro-degenerativo del Parkinson. Asimismo, la rigidez motora, las alteraciones cognitivas, la historia previa de depresión, el sexo femenino y una pobre respuesta al tratamiento con levodopa, parecen tener algún poder para predecir la aparición de depresión en el Parkinson

DEPRESIÓN Y PARKINSON: UN RECORRIDO POR SUS MANIFESTACIONES Y SU MANEJO CLÍNICO

El diagnóstico de la depresión en el Parkinson es un reto. En primer lugar hay que tener en cuenta que los criterios diagnósticos usuales de la depresión no son aplicables por completo a los pacientes con Parkinson, ya que el espectro de síntomas difiere. Por consiguiente la aplicación estricta de los criterios del DSM puede resultar en un infradiagnóstico de depresión y distimia en el Parkinson. Las manifestaciones clínicas de la depresión que aparecen con más frecuencia en estos enfermos son disforia, pesimismo y desesperanza, sentimientos de vacío e indefensión, síntomas somáticos, reactividad a los estímulos emocionales reducida, inhiación motora, alexitimia, apatía, abulia, anhedonia. No obstante, hay otros síntomas que no suelen observarse como las fluctuaciones en el estado de ánimo, los sentimientos de culpa y las ideas de suicidio estructuradas. En segundo lugar, el diagnóstico de depresión puede demorarse al compartir manifestaciones clínicas con el Parkinson tales como la lentitud psicomotora y la hipomimia. Un aspecto problemático que suscita controversia en el diagnóstico se refiere a la inclusión/exclusión de indicadores somáticos y vegetativos, dado que los pacientes con Parkinson suelen presentar lentitud motora, problemas de sueño, pérdida de energía, cambios de peso y de apetito (todos ellos criterios de la depresión mayor).

Junto con los criterios clínicos es importante aplicar escalas apropiadas para la estimación de los síntomas depresivos. Una revisión sistemática (Torbey et al; 2015) de estudios que examinaron la validez de las escalas de estimación de la depresión en el Parkinson destacó la utilidad de aplicar: la escala de depresión de Hamilton-17 (HAMD) (Ramos-Brieva, 1988), la escala de depresión geriátrica (GDS-15; Martínez de la Iglesia, 2002) que no se focaliza en síntomas somáticos (tipo insomnio) sino psicológicos (tipo indefensión), la escala autoaplicada de depresión de Beck (Rojo, 2009) y el cuestionario de depresión Montgomery-Asberg (MADRS; Lobo et al, 2002). Ninguna de las escalas está específicamente dirigida a valorar la depresión en el Parkinson y varían en términos de inclusión de síntomas somáticos. Dado el solapamiento entre los síntomas de depresión y del Parkinson, la exactitud diagnóstica puede verse afectada por la utilización de los puntos de corte de la población general.

El impacto negativo de la depresión en el curso de la enfermedad es considerable, y en líneas generales se aprecia una mayor vulnerabilidad a sufrir un declive cognitivo progresivo cuando hay historia de depresión pre-parkinson, una peor calidad de vida, mayor interferencia sobre actividades de la vida diaria y un aumento de estrés de los cuidadores (Marsh & Dobkin; 2015). Un estudio multicéntrico realizado en España (Benito-León et al; 2011) en el que participaron 557 pacientes determinó que la apatía como síntoma afecta a más del 50% de los pacientes con Parkinson: en un 30% aparece junto con depresión pero casi en un 20% se muestra la apatía sin depresión, reportando estos pacientes apáticos más problemas en cinco dimensiones de calidad de vida.

DEPRESIÓN Y PARKINSON: UN RECORRIDO POR SUS MANIFESTACIONES Y SU MANEJO CLÍNICO

El tratamiento de la depresión en el Parkinson es otro desafío para el clínico ya que algunos fármacos antidepresivos pueden empeorar los síntomas motores. La selección de un antidepresivo varía a medida que progresa la lesión en el sistema mesolímbico y, además, depende de la sintomatología depresiva predominante (ansiedad, apatía anhedonia, trastornos del sueño, etc.). En consecuencia, el tratamiento ha de escogerse valorando varios aspectos, tanto la eficacia antidepresiva como los efectos secundarios motores y no motores. En aquellos casos en los que exista un empeoramiento motor será necesario cambiar de antidepresivo y no el abandono absoluto del tratamiento en sí. Seguidamente se menciona un esquema terapéutico recomendado por la guía de prescripción clínica Maudsley en su 12 edición, tomando en consideración estos aspectos.

- En principio hay que excluir y tratar las causas orgánicas (como hipotiroidismo o alteraciones electrolíticas).
- Los ISRS se consideran la 1ª línea de tratamiento.
- Los antidepresivos tricíclicos generalmente son peor tolerados por sus efectos anticolinérgicos ya que pueden empeorar los síntomas cognitivos y la disfunción autonómica.

Algunos estudios han demostrado mayor eficacia de los antidepresivos tricíclicos a dosis bajas respecto a los ISRS. Este grupo de antidepresivos tienen una marcada acción anticolinérgica. Esta característica, considerada un efecto secundario indeseable, puede tener una indicación al menos desde el punto de vista teórico en el paciente parkinsoniano. Sin embargo, no podemos olvidar que en la mayoría de los casos se trata de pacientes ancianos, en los que el resto de efectos secundarios de estos medicamentos y los propios anticolinérgicos, son en ocasiones difíciles de tolerar. Especialmente significativa en este grupo de edad es la toxicidad cardiaca y la cognitiva, con un mayor riesgo de desarrollar un estado confusional si se usan en combinación con otros agentes anticolinérgicos. El medicamento de elección en esta edad es la Nortriptilina.

- A considerar realizar el aumento de agonistas dopaminérgicos (pramipexol), teniendo en cuenta que esto puede asociar un aumento de los trastornos del control de impulsos y favorecer la aparición de síntomas psicóticos.
- En casos de depresión grave que no responda a fármacos, puede valorarse el uso de la terapia electroconvulsiva (TEC).

Un meta-análisis reciente (Bomasang- Layno et al; 2015) sobre tratamiento farmacológico y terapia cognitivo-conductual en pacientes Parkinson y con depresión notificó efectos estadísticamente significativos con los ISRS, mientras que los antidepresivos tricíclicos no

DEPRESIÓN Y PARKINSON: UN RECORRIDO POR SUS MANIFESTACIONES Y SU MANEJO CLÍNICO

alcanzaron significación. La terapia cognitivo-conductual mejoró significativamente la calidad de vida, el afrontamiento de la ansiedad y los pensamientos negativos, manteniéndose los beneficios observado en evaluaciones de seguimiento a corto plazo. Los autores concluyeron que se necesitan estudios con diseños metodológicamente rigurosos y con muestras más numerosas para evaluar la eficacia de los antidepresivos, en particular los tricíclicos y los agonistas de la dopamina. También sería útil, en particular para aquellos pacientes que prefieran métodos no farmacológicos y son reticentes a tomar medicaciones adicionales o tienen una respuesta pobre a los fármacos, investigar la eficacia de la terapia cognitivo-conductual a largo plazo e investigar la combinación de tratamiento para potenciar su eficacia.

Para concluir, hay múltiples aproximaciones desde las que se intenta responder a las necesidades de los pacientes con Parkinson, una enfermedad sin cura y con una trayectoria con un declive progresivo. Actualmente hay múltiples tratamientos sintomáticos, siendo probablemente la combinación de procedimientos la estrategia más efectiva para controlar los síntomas, lentificar o detener la progresión de la enfermedad y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Benito-León J, Cubo E, Coronell C. ANIMO study group. Impact of apathy and health-related quality of life in recently diagnosed Parkinson's disease. The ANIMO study. *Movement Disorders* 2012; 27, 211-218
2. Blonder LX, Slevin JT, Kryscio RJ, Martin CA, Andersen AH, Smith CD, Schmitt FA. Dopaminergic modulation of memory and affective processing in Parkinson depression. *Psychiatry Research* 2013; 210, 146-159.
3. Bomasang-Layno E,F adlon I, Murray AN., Himelhoch S. Antidepressive treatments for Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Parkinsonism and Related Disorders* 2015; 21, 833-842.
4. Castro-García A, Sesar-Ignacio A, & Ares-Pensado B. Complicaciones psiquiátricas de le enfermedad de Parkinson. Clínica y tratamiento. *Revista de Neurología* 2004; 39, 646-650.
5. Jullie CL, Rimes KA, Brown RG. Rumination and behavioral factors in Parkinson's disease depression. *Journal of Psychosomatic Research* 2016; 82, 48-53.
6. Golbe LI, Mark MH, Sage JI. Parkinson's Disease Handbook. A guide for patients and their families. American Parkinson Disease Association 2009.

DEPRESIÓN Y PARKINSON: UN RECORRIDO POR SUS MANIFESTACIONES Y SU MANEJO CLÍNICO

7. Marsh L, & Dobkins RD. Depression and Anxiety in Parkinson´s disease. En A.Troster (Ed) Clinical Neuropsychology and Cognitive Neurology of Parkinson´s Disease and Other Movement Disorders 2015. Oxford University Press