

Trastornos Afectivos en la Enfermedad de Parkinson

Affective Disorders in Parkinson's Disease

José Roberto Galindo *, Elena N. Reyes **

* Residente de Segundo Año del Postgrado de Psiquiatría de Honduras

** Médico Psiquiatra

Resumen: La enfermedad de Parkinson por definición es un trastorno con sintomatología motora que es progresivo y neurodegenerativo. Se ha evidenciado a lo largo de los años que en la fase prodrómica de la enfermedad puede haber manifestaciones no motoras que constituyen una fase premotora de la enfermedad. Dentro de éstas destacan la ansiedad y depresión, dos patologías que son muy prevalentes en el ámbito psiquiátrico. Los retos diagnósticos que conlleva tienen implicaciones tanto en tratamiento como en pronóstico. Es importante tener en cuenta los síntomas de presentación de esta enfermedad, que pueden no ser motores, para una detección temprana de la misma. Se hace una revisión de la literatura considerando los múltiples aspectos de estas relaciones.

Palabras clave: Parkinson, depresión, ansiedad, psicosis

Abstract: Parkinson's disease is by definition a predominantly motor illness which is progressive and neurodegenerative. It has been evidenced in the last years a prodromal phase in which non-motor manifestations might constitute a premorbid state. Among these stand out anxiety and depression, two prevalent entities in psychiatric practice. Diagnostic challenges are especially important for the disease's treatment and prognosis. It is important to take into account these debuting symptoms for an early detection of the disease. A review of the literature is made considering the multiple aspects of these relations.

Keywords: Parkinson, depression, anxiety, psychosis

INTRODUCCIÓN

El médico James Parkinson describió de forma detallada hace casi dos siglos una enfermedad que más tarde llevaría su nombre.

⁽¹⁾ La enfermedad de Parkinson es un trastorno

crónico, neurodegenerativo y progresivo que se caracteriza por bradicinesia, temblor en reposo, rigidez muscular, marcha festinante y postura en flexión ^(2,3). Es el segundo trastorno neurodegenerativo más común, después del

Alzheimer. ⁽⁴⁾ Algunos factores involucrados para el desarrollo de la enfermedad incluyen los antecedentes genéticos, trauma, impactos psicosociales ⁽⁵⁾ y, más recientemente, se han identificado algunos contaminantes ambientales que actúan como inhibidores mitocondriales y que podrían implicarse en la fisiopatología de la enfermedad resultando en riesgo aumentado de su desarrollo. ⁽⁶⁾ La fisiopatología de los síntomas es atribuida a la pérdida selectiva de neuronas en la sustancia nigra que normalmente manda proyecciones hacia los ganglios basales. ⁽⁷⁾ La enfermedad de Parkinson es definida como un trastorno del movimiento pero se ha advertido que puede cursar con síntomas no motores como alteraciones autonómicas, sensitivas, del sueño, cognitivas y psiquiátricas. ^(2,8) El diagnóstico y tratamiento de los síntomas no motores mejora la atención del paciente con Enfermedad de Parkinson. ⁽¹⁾ El curso de la enfermedad varía considerablemente, dependiendo el momento en que se haga el diagnóstico, y hay evidencia que demuestra que la depresión puede ser el síntoma debutante ^(4,9). Permanece incierto si la depresión es un factor de riesgo independiente o una manifestación temprana de la enfermedad neurodegenerativa. ⁽⁹⁾

EPIDEMIOLOGÍA

Se estima que en el mundo 1 a 2% de la población mayor de 60 años de edad padece enfermedad de Parkinson. ^(2-4, 7, 8) La depresión es una de las condiciones más asociadas al Parkinson, presentándose en un 35% de los pacientes. ^(4,9) La incidencia anual de depresión en pacientes con Parkinson varía entre 2.6% a 13%. ⁽⁴⁾ Revisiones sistemáticas han concluido que el 17% de pacientes con Parkinson tienen depresión mayor, un 22% tienen depresión

menor y 13% tienen distimia. ^(4, 10) Estudios de depresión en diferentes poblaciones reportan que ésta es más frecuente en personas con enfermedad de Parkinson que en individuos sanos lo que lleva a pensar en una intrínseca asociación entre ambas. ^(4, 9) Por otro lado, la prevalencia de ansiedad varía de 20 a 49%, siendo la ansiedad generalizada, el trastorno por pánico, la agorafobia y la fobia social las entidades más comunes. ^(7, 10) Existen muchas discrepancias entre la prevalencia de los trastornos de ansiedad probablemente porque no hay instrumentos validados para su medición. Estos rangos van de 4-30% para Trastorno por Pánico, 11-21% para Trastorno de ansiedad generalizada, 8-50% para Fobia Social y 11-25% para trastorno de ansiedad no específico. ⁽¹¹⁾ Finalmente, se estima que los síntomas psicóticos tienen una prevalencia de 22-38% en pacientes con Parkinson y 30% en aquellos recibiendo tratamiento dopaminérgico. ^(10, 12)

MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS

La heredabilidad se ha evidenciado en los familiares de primer grado de pacientes con enfermedad de Parkinson, en quienes se ha visto también un riesgo aumentado de depresión. Sin embargo, no se han encontrado genes específicos que ligen la depresión con cualquier forma hereditaria de Parkinson. ⁽⁴⁾ Neuroanatómicamente se ha observado que en personas con Enfermedad de Parkinson que tienen depresión hay menor disponibilidad del transportador de dopamina estriatal y mayor hipoperfusión frontal que los que no tienen depresión. ⁽⁴⁾ Se han implicado algunas estructuras incluyendo el núcleo caudado, putamen y corteza orbitofrontal. ⁽³⁾ El

sello patológico distintivo de la enfermedad de Parkinson son los cuerpos de inclusión (cuerpos de Lewy) en las neuronas dopaminérgicas de la pars compacta en la sustancia nigra. ⁽⁷⁾ Los sistemas de neurotransmisores involucrados en la enfermedad de Parkinson también lo están en los trastornos del afecto (dopamina, noradrenalina, serotonina). ⁽⁸⁾ Hay una marcada disminución de la actividad de la dopamina nigroestriatal y otras vías dopaminérgicas, así como neurodegeneración del Locus coeruleus que es la estructura noradrenérgica más importante y cuyas alteraciones se observan en ambas patologías. ⁽⁴⁾ El depósito de cuerpos de Lewy en el tallo cerebral en áreas como el núcleo del Rafe dorsal (serotoninérgico) y el locus coeruleus (noradrenérgico) explican la ocurrencia de depresión y ansiedad durante la fase premotora. ⁽¹⁰⁾ En enfermedad de Parkinson, la depresión se asocia con pérdida de la inervación dopaminérgica y noradrenérgica de componentes corticales y subcorticales del sistema límbico. ⁽⁷⁾ Existe además evidencia que las hormonas de estrés, mediadores inmunomodulatorios, factores neurotróficos y neuropéptidos están involucrados tanto en la fisiopatología de la depresión como de la Enfermedad de Parkinson. El Factor Neurotrófico derivado cerebral (BDNF, por sus siglas en inglés) se encuentra disminuido en la sustancia nigra de pacientes con Parkinson así como en el hipocampo y torrente de individuos con depresión. ⁽⁴⁾ Los procesos de neurogénesis, resiliencia y plasticidad celular están afectados. Es claro que las dos enfermedades comparten mecanismos patológicos similares. ⁽⁹⁾ Los síntomas ansiosos pueden deberse, directamente, al déficit dopaminérgico

característico de la enfermedad o a las interacciones entre éste y los déficits de norepinefrina y serotonina que también ocurren en la enfermedad de Parkinson. La dopamina inhibe la tasa de disparo del locus coeruleus y la pérdida de la inhibición dopaminérgica podría explicar la alta prevalencia de trastornos de ansiedad. ⁽⁷⁾

Lo cierto es que los síntomas afectivos (como la ansiedad, depresión, apatía) y los síntomas motores tienen diferentes perfiles de actividad basal cerebral, evidenciado por estudios de imagen que muestran mayor asociación de depresión con el cíngulo subgenual y a las cortezas orbitofrontal derecha y giro frontal medial con la apatía. El Putamen se relaciona más con los síntomas motores. ⁽¹³⁾

CLÍNICA

La enfermedad de Parkinson es progresiva y empieza muchos años antes de los primeros síntomas motores. ⁽⁸⁾ La fase prodrómica es muy variable pero se ha observado que esta puede tener una duración de 4-6 años. ⁽⁹⁾ Algunos síntomas no motores como las alteraciones autonómicas, olfatorias y síntomas psiquiátricos ⁽⁶⁾ pueden anteceder por varios años la aparición de los síntomas motores y pueden constituir marcadores prodrómicos. ⁽⁸⁾ En la tabla No. 1 se muestran algunos síntomas no motores más comunes. Los síntomas psiquiátricos son comunes en la enfermedad de Parkinson y ocurren con mayor frecuencia que en la población general; algunos de estos incluyen depresión, ansiedad, psicosis, trastornos del sueño, apatía y trastornos del control de impulsos. ⁽¹⁰⁾ Diferenciar entre depresión y enfermedad de Parkinson puede ser un reto ya que pueden traslaparse muchos de los síntomas y se puede

llegar a sobrediagnosticar o subdiagnosticar, o en ocasiones, estar enmascarada una por la otra.^(3, 4, 7, 14) La ansiedad, a pesar de su alta prevalencia y su alta comorbilidad con la depresión⁽¹⁵⁾, también puede ser subdiagnosticada y subtratada.^(16, 17) De forma contrastante, es habitual que la mitad de los pacientes depresivos y ansiosos tengan síntomas somáticos y que el síntoma de presentación inicial no sea de tipo psíquico.⁽¹⁸⁾ El dolor es la queja más frecuentemente manifestada en más del 90% de los casos, en extremidades o espalda.^(1,4) Pocos estudios han estudiado longitudinalmente el curso de la depresión en el Parkinson. Algunos mencionan que la mitad de los pacientes cursando con depresión llegarían a la remisión pero que hay un riesgo 6 veces mayor de desarrollar síntomas depresivos. Por tanto, otros autores favorecen la idea que la depresión en la enfermedad de Parkinson es una entidad nosológica específica.⁽¹⁹⁾

Tabla 1. Síntomas no motores en la enfermedad de Parkinson

Síntomas No Motores
Alteración de memoria reciente
Depresión
Ansiedad, miedo, pánico
Insomnio
Nicturia
Mareos
Apatía
Vértigo
Constipación
Dolores articulares
Disfagia
Vómitos o náuseas
Urgencia miccional
Tenesmo/incontinencia rectal
Disfunción sexual
Desmotivación
Diaforesis

Diplopía
Somnolencia diurna
Sialorrea

La hipótesis que la depresión precede la enfermedad de Parkinson ha sido estudiada y evidenciada en muchos trabajos de investigación^(1, 4), siendo la población de la enfermedad de Parkinson más propensa a ser diagnosticada con depresión en los 2-5 años previos al inicio de los síntomas motores que la población general.⁽⁴⁾ Algunos autores han identificado tres subtipos: comorbilidad casual, comorbilidad reactiva (propensos a deprimirse ante cualquier enfermedad crónica debilitante) y comorbilidad específica (directamente relacionada con la fisiopatología de Parkinson).^(10,19)

La etiología de la psicosis en la enfermedad de Parkinson es compleja⁽²⁰⁾ en donde existen factores exógenos (asociados con el tratamiento) y endógenos (propios de la enfermedad).⁽⁷⁾ Modelos patogénicos de la psicosis incluyen involucramiento de estructuras corticales y subcorticales, alteraciones de neurotransmisores, disregulación del ciclo vigilia sueño, medicamentos, anormalidades del procesamiento visual y alteración cognitiva.⁽²⁰⁾ Desde los años 60 se ha considerado un efecto secundario común y debilitante en el tratamiento a largo plazo con medicamentos dopaminérgicos.⁽²⁰⁻²²⁾ Los factores de riesgo de psicosis en enfermedad de Parkinson incluyen: deterioro cognitivo, demencia, edad mayor de 65 años, duración de la enfermedad mayor a seis años, trastornos del sueño, depresión concomitante, historia familiar de demencia, tratamiento con agonistas dopaminérgicos y parkinsonismo axial.⁽⁷⁾ Los

síntomas incluyen ilusiones, alucinaciones (dentro de las cuales las visuales son las más comunes) que ocurren principalmente en el campo de visión periférica ^(22, 23), sensación de una presencia y/o ideas delirantes (paranoides, persecutorias) que no se explican mejor por otro trastorno mental como esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, trastorno de ideas delirantes o delirium. ^(7,10)

En el curso de la enfermedad se pueden observar fluctuaciones motoras y conductuales asociadas a la reducción en la duración de la respuesta a la levodopa; a esto se le llama fenómeno on-off. Éste conjunto de síntomas puede incluir acinesia al despertar, wearing off (deterioro fin de dosis) y deterioro fin de dosis complicada donde las fluctuaciones ocurren de manera impredecible. En el aspecto conductual, el período “off” se caracteriza por cuadros de ansiedad y ánimo bajo mientras que el período “on” se caracteriza por leve euforia, síntomas hipomaniacos y conductas de riesgo. ⁽²⁴⁾

ASPECTOS PSICOSOCIALES

Sería ingenuo pensar que el complejo síndrome depresivo y ansioso es causado únicamente por los cambios neurodegenerativos que ocurren en los cerebros de personas con Enfermedad de Parkinson. Recibir el diagnóstico es una enfermedad crónica y debilitante es en sí mismo un evento estresante. La manera en que los pacientes reaccionen dependerá de la personalidad del paciente, la situación social, el apoyo y los mecanismos de defensa. La discapacidad funcional es la causa más común de depresión subyacente en estos pacientes. (4) Los déficits cognitivos (involucrando

función ejecutiva y memoria de trabajo) y emocionales reducen la calidad de vida del paciente independientemente de los síntomas motores. ⁽³⁾ Así mismo, los síntomas ansiosos ocurren en el contexto de la discapacidad asociada y ocurre concomitantemente con la depresión. ⁽¹⁶⁾

TRATAMIENTO

Existen algunos lineamientos para el tratamiento de la depresión en la enfermedad de Parkinson. Se deben diagnosticar las comorbilidades (como la ansiedad). Se deben remover o tratar causas externas de depresión tales como enfermedad física, estrés ambiental, abuso de sustancias o uso de medicamentos que inducen depresión. Administrar o ajustar dosis de agonista dopaminérgico así como proveer asistencia psicológica. Instaurar una terapia antidepresiva adecuada y si hay refractariedad considerar terapia electroconvulsiva o estimulación magnética transcraneal. Los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS) son los medicamentos más utilizados para tratar la depresión en Parkinson, en especial la Paroxetina. ^(4, 25) Sin embargo, algunas revisiones sistemáticas y meta-análisis han encontrado que no son superiores a placebo y otros autores plantean la duda de que puedan exacerbar los síntomas motores. ⁽³⁾ Los ISRS si han demostrado prevenir la pérdida de las neuronas dopaminérgicas al inhibir la oxidación y el estrés oxidativo. ⁽¹⁴⁾

Hay estudios con antidepresivos tricíclicos, en especial Nortriptilina, que reportan reducciones estadísticamente significativas de la depresión; así como también con Venlafaxina y Desipramina. ^(4,25)

Adicionalmente los antidepresivos tricíclicos podrían demorar el inicio de los medicamentos dopaminérgicos en la enfermedad actuando como neuroprotectores del sistema dopaminérgico.⁽¹⁴⁾ Los efectos adversos de los medicamentos pueden limitar su uso, particularmente en la población geriátrica. Por ejemplo, algunos fenómenos autonómicos son proclives a exacerbarse y los efectos anticolinérgicos pueden empeorar los síntomas neuropsiquiátricos.⁽¹⁰⁾ En cuanto a la ansiedad, no existen evaluaciones sistemáticas para uso de ansiolíticos o terapias farmacológicas específicas para el tratamiento de la ansiedad y el uso de benzodiazepinas, como el Alprazolam, debe hacerse con precaución.^(16,17) La Buspirona, a dosis bajas puede reducir los síntomas ansiosos pero a dosis altas puede exacerbar los síntomas motores.⁽¹⁶⁾ El riesgo-beneficio siempre debe tomarse en consideración al momento de iniciar los medicamentos.⁽¹⁷⁾

La respuesta a los medicamentos antidepresivos y ansiolíticos estará determinada por dos importantes predictores, puntuaciones más altas en las escalas de depresión y más bajas en las escalas de ansiedad durante la fase previa al tratamiento. Esto implica que aquellos pacientes deprimidos con ansiedad severa necesitarán tratamientos intensivos.⁽²⁶⁾

El involucramiento de la dopamina en la patogénesis de la depresión sugiere que el tratamiento dopaminérgico podría mejorar la depresión en estos pacientes.⁽⁴⁾ Por otro lado, otros estudios han demostrado la aparición de síntomas depresivos y ansiosos luego de la administración de L-Dopa.^(3,16)

El uso de la terapia cognitivo conductual ha dado resultados prometedores en reducir los síntomas depresivos y negativos.⁽¹⁰⁾

El tratamiento de los síntomas psicóticos debe ser agresivo en esta población ya que se relaciona con mayor deterioro, peor pronóstico, desarrollo de demencia y alta mortalidad^(20,21,23). Para el control de los síntomas psicóticos se han utilizado ampliamente los antipsicóticos atípicos. Sobretodo existen estudios de buena evidencia científica (nivel de evidencia A) que avalan el uso de Clozapina y más recientemente de la Quetiapina, que conllevan mejoría no solo de los síntomas en cuestión sino también en la escala de actividad global.⁽²³⁾ La Olanzapina se ha utilizado también por su perfil de seguridad, sin embargo, se demostró en un estudio que no mejoró los síntomas psicóticos y que empeoró los síntomas motores.^(7, 10, 21) La Clozapina tiene el efecto agregado de mejorar el temblor y las discinesias tardías.⁽¹²⁾ La Risperidona se ha utilizado como opción terapéutica obteniendo buenos resultados en el control de los síntomas psicóticos pero debe utilizarse con precaución por exacerbación de los síntomas motores.^(7,12) Cualquier beneficio de los antipsicóticos atípicos debe ser contrastado con sus potenciales efectos secundarios incluyendo sedación, deterioro motor, prolongación del Intervalo QT, deterioro cognitivo, alteraciones hematológicas.⁽¹⁰⁾

BIBLIOGRAFÍA

1. Yanneris Parada Barroso. Síntomas no motores en pacientes con enfermedad de Parkinson. Revista Cubana de Tecnología de la Salud 2012; 4(3).

2. Harrison T, Fauci AS. Principios de medicina interna. 17a. ed. México, etc.: McGraw-Hill Interamericana; op. 2009.
3. Krystyna Ossowska EL. Depression in Parkinson's disease. *Pharmacological Reports* 2013; 65:1545-57.
4. Aarsland D, Pålhlagen S, Ballard CG, Ehrt U, Svenningsson P. Depression in Parkinson disease--epidemiology, mechanisms and management. *Nature reviews. Neurology* 2012; 8(1):35-47.
5. Lin H, Lin H, Chen Y. Psychiatric diseases predated the occurrence of Parkinson disease: a retrospective cohort study. *Annals of epidemiology* 2014; 24(3):206-13.
6. Kingwell K. Parkinson disease: Twin study identifies an association between exposure to a solvent and risk of Parkinson disease. *Nature reviews. Neurology* 2012; 8(1):2.
7. Rodolfo Eduardo Pezoa Jares. Manifestaciones psiquiátricas en la enfermedad de Parkinson: a propósito de un caso. *Rev Latinoam Psiquiatría* 2012; 11(3):116-22.
8. Connolly BS, Lang AE. Pharmacological treatment of Parkinson disease: a review. *JAMA* 2014; 311(16):1670-83.
9. Cheng-Che Shen. Risk of Parkinson disease after depression: A nationwide population-based study. *Neurology* 2013; 81:1538-44.
10. Gallagher DA, Schrag A. Psychosis, apathy, depression and anxiety in Parkinson's disease. *Neurobiology of disease* 2012; 46(3):581-9.
11. Starkstein SE, Dragovic M, Dujardin K, Marsh L, Martinez-Martin P, Pontone GM et al. Anxiety has specific syndromal profiles in Parkinson disease: a data-driven approach. *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry* 2014; 22(12):1410-7.
12. Terry Ellis, Merit E. Cudkowicz, Paula M. Sexton, John H. Growdon. Clozapine and Risperidone Treatment of Psychosis in Parkinson's Disease. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 2000; (12):364-9.
13. Skidmore FM, Yang M, Baxter L, Deneen K von, Collingwood J, He G et al. Apathy, depression, and motor symptoms have distinct and separable resting activity patterns in idiopathic Parkinson disease. *NeuroImage* 2013; 81:484-95.
14. Paumier KL, Siderowf AD, Auinger P, Oakes D, Madhavan L, Espay AJ et al. Tricyclic antidepressants delay the need for dopaminergic therapy in early Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2012; 27(7):880-7.
15. Dissanayaka NNW, Sellbach A, Silburn PA, O'Sullivan JD, Marsh R, Mellick GD. Factors associated with depression in Parkinson's disease. *Journal of affective disorders* 2011; 132(1-2):82-8.
16. Prediger RDS, Matheus FC, Schwarzbald ML, Lima MMS, Vital, Maria A B F. Anxiety in Parkinson's disease: a critical review of experimental and clinical studies. *Neuropharmacology* 2012; 62(1):115-24.
17. Pontone GM, Williams JR, Anderson KE, Chase G, Goldstein SR, Grill S et al. Pharmacologic treatment of anxiety disorders in Parkinson disease. *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the*

American Association for Geriatric Psychiatry 2013; 21(6):520-8.

18. R. Artiles Pérez, S. López Chamón. Síntomas somáticos de la depresión. *SEMERGEN* 2009; 35(1):39-42.

19. Even C, Weintraub D. Is depression in Parkinson's disease (PD) a specific entity? *Journal of affective disorders* 2012; 139(2):103-12.

20. Lee AH, Weintraub D. Psychosis in Parkinson's disease without dementia: common and comorbid with other non-motor symptoms. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2012; 27(7):858-63.

21. Nichols MJ, Hartlein JM, Eicken MG, Racette BA, Black KJ. A fixed-dose randomized controlled trial of olanzapine for psychosis in Parkinson disease. *F1000Research* 2013; 2:150.

22. András Kovács Attila Kovács, Edina Hamvas Zsuzsanna Szabó, Zsófia Bodó-Varga, Tamás Tényi. Induced Psychosis or Psychotic Relapse? An Unexpected Effect of Anti-Parkinson Treatment. *International Journal of Emergency Mental Health and Human Resilience* 2015; 17(2):443-5.

23. Friedman JH. Parkinson disease psychosis: Update. *Behavioural neurology* 2013; 27(4):469-77.

24. M. Martín Lunar, L. Elvira Peña, J.R. Gutiérrez Casares. Fenómenos on-off de conducta en la enfermedad de Parkinson. *Psiquiatría Biológica* 2003; 10(1):36-41.

25. I.H. Richard et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of antidepressants in Parkinson disease. *Neurology* 2012; 78(16):1229-36.

26. Moonen AJH, Wijers A, Leentjens AFG, Christine CW, Factor SA, Juncos J et al. Severity of depression and anxiety are predictors of response to antidepressant treatment in Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders* 2014; 20(6):644-6.