

## **PARKINSON, DEPRESION Y DEMENCIA.**

J. MAURICIO MEDINA  
NEUROLOGO U. EL BOSQUE – FSFB  
POSTDOCTORAL FELLOW JOHNS HOPKINS – COGNITIVE NEUROLOGY  
DIRECTOR CLINICA DE MEMORIA – CLINICA MANZALES

La enfermedad de Parkinson (EP) es un desorden del movimiento de origen extrapiramidal conocido por la tétada de: temblor, rigidez, bradiquinesia e inestabilidad postural. Se caracteriza por la pérdida neuronal y la formación de cuerpos de Lewy en varios núcleos del tallo, incluyendo la sustancia nigra, el área tegmental ventral, el locus ceruleus, los núcleos del rafe dorsal y los ganglios basales.

La dopamina es el principal neurotransmisor implicado en la neurobiología de la EP y los síntomas aparecen después de que más de un 80% de las células dopaminérgicas se encuentran comprometidas; sin embargo alteraciones de la noradrenalina y la serotonina son también importantes en el desarrollo de la enfermedad.

Enfermedad de Parkinson y depresión:

La depresión en el contexto de la EP puede presentarse hasta en un 50% de los pacientes (Tandberg et al, 1996); aunque el reporte de su prevalencia ha sido variable es el síntoma neurocomportamental más frecuente y se observa además en un número variado de desórdenes del movimiento.

DESORDENES DE MOVIMIENTO CON DEPRESION
ENFERMEDAD DE PARKINSON
ENFERMEDAD DE HUNTINGTON
CALCIFICACIONES IDIOPATICAS DE LOS GANGLIOS BASALES
ENFERMEDAD DE WILSON
PARKINSONISMO VASCULAR
PSP
NEUROACANTOSIS
DISTONIA
DEGENERACION ESPINO-CEREBELAR
GILLES DE LA TOURETTE

(FOTI Y CUMMINGS, 1997)

La depresión en la enfermedad de parkinson (DEP) se asocia con alteraciones cognitivas, incremento en la discapacidad, alteración en la calidad de vida, mayor carga en el cuidador y aumento de los síntomas psicóticos (Weintraub et Stern, 2005; Voon et Lang, 2004) lo cual hace que su diagnóstico, tratamiento y seguimiento sean de vital importancia. Se considera en general que la DEP está subdiagnosticada debido a que algunos síntomas de la depresión como la fatiga y el insomnio se atribuyen casi siempre a la propia EP mas que a la depresión per se (Weintraub et al, 2003); además dado que la gran mayoría de estos pacientes cumplen criterios para

depresión menor (45.5%) y solo un pequeño porcentaje (5.1%) presentan depresión mayor, el reconocimiento de los síntomas se hace más difícil, lo cual lleva a que muchos pacientes con DEP no sean referidos al psiquiatra ni sean tratados con antidepresivos (Tandberg et al, 1996; Ravina et al, 2007).

Las anomalías estructurales y funcionales de la EP y los cambios monoaminérgicos resultantes, muestran una similitud con las anomalías implicadas en los trastornos depresivos primarios. Estas alteraciones podrían explicar la relación bidireccional entre estos dos trastornos en la cual los pacientes con EP tienen mayor riesgo de desarrollar depresión y de haber experimentado síntomas depresivos antes del inicio de la enfermedad (Leentgens et al, 2003; Schuurman et al, 2002). Tanto en pacientes con depresión primaria como en los que presentan DEP se han observado alteraciones en la corteza prefrontal medial y un hipometabolismo en el asa cortical frontal-ganglio basal –tálmica (Remy et al 2005; Ring et al 1994); también se observa frecuentemente menor tamaño en el núcleo caudado, el putamen y el tálamo (Linsaby et al, 1993).

Los hallazgos de autopsia han mostrado además que los pacientes con DEP comparados con aquellos con EP sin depresión, tienen una mayor pérdida neuronal del área tegmental ventral (alteración de las monoaminas); por esta razón, muchos autores consideran que los pacientes con DEP tienen un mayor compromiso desde el punto de vista de la severidad de la patología (Kuzis et al, 1997). Algunos investigadores sugieren que la pérdida de neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral no causa depresión de manera directa, sino que produce un déficit serotoninérgico indirecto al facilitar una disminución de células del rafe que producen serotonina.

Estudios recientes enfocados en la neurobiología han permitido sugerir el papel regulador de múltiples proteínas en la EP; así se ha descrito una identificada como p11 la cual regula en roedores la señalización de la serotonina y aumenta la levodopa en el SNC. Esta proteína se asocia a un incremento en el número de receptores serotoninérgicos sinápticos y eventualmente estaría relacionada con la susceptibilidad personal a la depresión y a la respuesta al tratamiento con antidepresivos (Zhang et al, 2008).

La DEP afecta las actividades de la vida diaria e incrementa el deterioro funcional global medido por la escala UPDRS. Para su diagnóstico pueden utilizarse las escalas de depresión geriátrica y de depresión de Beck y los criterios diagnósticos propuestos para depresión en el DSM IV (Ravina et al, 2007).

El tratamiento de la DEP debe combinar estrategias farmacológicas y no farmacológicas, las cuales deben ser dadas a conocer al paciente y su familia. Se recomienda el uso de antidepresivos de nueva generación como los inhibidores de la recaptación de serotonina y otros agentes (venlafaxina y mirtazapina). Las pautas de seguimiento de estos medicamentos deben considerar las características especiales de la población geriátrica y se deben tener en cuenta las potenciales interacciones

medicamentosas especialmente en lo relacionado con la inhibición del citocromo p450. La respuesta clínica al tratamiento farmacológico toma varias semanas y éste debe continuarse al menos seis meses después de la resolución de los síntomas.

## PARKINSON Y DEMENCIA

La demencia de la EP puede clasificarse como una demencia fronto-subcortical y en ese sentido se caracterizaría por: disminución en la velocidad de procesamiento mental, déficit de atención, déficit ejecutivo, problemas mnésicos (en la evocación), cambios neuropsiquiátricos (apatía y depresión) y en general ausencia de afasia, apraxia y agnosia (Bonelli y Cummings, 2008).

Desde el punto de vista patológico, también puede considerarse como una de las enfermedades de cuerpos de Lewy con demencia (alfa-sinucleopatias) (Galvin et al, 2001; Dickson, 2001.); éstas a su vez, pueden dividirse en:

1. Demencia de la EP: sus hallazgos fundamentales son la pérdida neuronal, la gliosis de la sustancia nigra y la presencia de cuerpos de Lewy (Hughes et al, 1993).

Tres hipótesis se han planteado acerca de cómo la EP evoluciona a demencia:

La demencia es causada por EA concomitante. La patología de los pacientes con EP y demencia muestra una carga mayor de ovillos neurofibrilares y placas seniles en comparación con los pacientes con EP sin demencia (Boller et al, 1980)

La demencia es producida por la presencia de cuerpos de Lewy subcorticales en la sustancia nigra, el área tegmental ventral, el locus ceruleus y el núcleo de Meynert (Zweig et al, 1993; Whitehouse et al, 1983)

La demencia es producida por la diseminación de cuerpos de Lewy desde el tallo cerebral hasta áreas corticales superiores (McKeith et al 1996)

2. Demencia de cuerpos de Lewy: se caracteriza por la presencia de cuerpos de Lewy límbicos y neocorticales (McKeith et al 1996)

3. Variante de cuerpos de Lewy de la EA. Es descrita por algunos autores como un estado clínico consistente en hallazgos típicos de la enfermedad de la EA y posterior desarrollo de parkinsonismo y alucinaciones. Patológicamente se observan placas seniles, ovillos neurofibrilares y cuerpos de Lewy neocorticales y límbicos (Hansen et al, 1990)

## FACTORES DE RIESGO PARA DESARROLLAR DEMENCIA EN EP.

Con excepción de la avanzada edad al inicio de la EP y la presencia de la APOE4, los estudios han mostrado inconsistencia en los factores de riesgo (Huang et al, 2004; Tison et al, 1995; Aarsland et al, 1996); sin embargo puede considerarse que la duración de la enfermedad, la severidad del déficit motor (aquinesia), la fascies hipomímica, el bajo nivel educativo y social, el género masculino y la presencia de depresión podrían aumentar la aparición de demencia en la EP.

## DIAGNOSTICO:

Los criterios propuestos en el DSM IV pueden ser utilizados para el diagnóstico de la demencia en la EP. No obstante estos criterios se refieren más a síntomas corticales y por esta razón únicamente sirven para detectar estadios tardíos de demencia subcortical.

Dado este panorama el diagnóstico debe hacerse con base en el perfil neurocognoscitivo subcortical y los datos de la historia clínica.

CRITERIOS DIAGNOSTICOS PARA DEMENCIA DEBIDO A ENFERMEDAD DE PARKINSON (DSM IV)
a. Desarrollo de múltiples déficit cognoscitivos manifestados por: 1. Deterioro de memoria (alteración para aprender nueva información o para recordar información previamente aprendida) 2. Una o mas de las siguientes alteraciones cognoscitivas a. afasia b. apraxia c. agnosia d. alteración en el funcionamiento ejecutivo.
b. Deterioro cognoscitivo en los criterios a1 y a2 que causen alteración en el funcionamiento social u ocupacional y que represente un deterioro significativo de los niveles previos de funcionamiento
c. Evidencia en la historia, el examen físico o en los hallazgos de laboratorio que demuestran que las alteraciones son a consecuencia directa de la EP
d. El deterioro no ocurre exclusivamente durante el curso de un delirium.

## TRATAMIENTO

La base del tratamiento de la EP es la levodopa, la cual ha demostrado tener un impacto positivo en las funciones dependientes del lóbulo frontal en pacientes con demencia asociada a EP (Owen et al, 1992).

Los inhibidores de la acetilcolina como el donepecilo, la rivastigmina y más recientemente la galantamina, tienen un efecto modesto en la mejoría de la cognición y teóricamente podrían ser más efectivos que en la EA, ya que en la demencia de la EP están relativamente preservados los receptores colinérgicos muscarínicos postsinápticos (Aarsland et al, 2002)

## REFERENCIAS

- Aarsland D, Tandberg E et al. Frequency of dementia in parkinson disease. Arch neurol. 1996;53:538-542
- Aarsland D, Lake K et al. Donepezil for cognitive impairment in Parkinson disease: a randomised controlled study. J neurol neurosurg psychiatry. 2002;72:708-712
- Aarsland D, Hutchinson M and Larsen JP. Cognitive, psychiatric and motor response to galantamine in Parkinson's disease with dementia. Int J geriatr psychiatr. 2003;18:937-941
- Boller F, Mizutani T, et al. Parkinson disease, dementia and Alzheimer disease: clinico pathological correlation. Ann neruol. 1980; 7:329-335.
- Bonelli R and Cummings J. Frontal-Subcortical Dementias. The Neurologist. 2008;14: 100–107
- Cummings JL, Mega MS. Parkinson's disease. In: Neuropsychiatry and Behavioral neuroscience. Oxford University Press, 2003 pp 256-257
- Dickson DW. Alpha-synuclein and the Lewy body disorders. Curr Opin Neurol. 2001;14:423– 432
- Foti D et Cummings J. Neurobehavioral aspects of movement disorders. In: Movement disorders: neurologic principals and practice. McGraw-Hill companies Inc, 1997 pp 15-30
- Galvin JE, Lee VM, Trojanowski JQ. Synucleinopathies: clinical and pathological implications. Arch Neurol. 2001;58:186 –190
- Hansen LA, Salmon D et al. The Lewy body variant of Alzheimer's disease: a clinical and pathologic entity. Neurology. 1990;40:1-8
- Huang X; Chen P et al. APOE's Role in Dementia in Parkinson's Disease: A Meta-Analysis: P03.040. Neurology. 2004; 62(7) Supplement S5:206-207
- Hughes AJ, Daniel SE, et al. A clinicopathological study of 100 cases of Parkinson's disease. Arch Neurol. 1993;50:140-148.
- Kuzis G, Sabe L et al. Cognitive function in major depression and Parkinson's disease. Arch Neurol. 1997;54:982-986
- Leentgens AFG, Van Der Akker M et al. Higher incidence of preceding the onset of Parkinson's disease: a register study. Movement Disorders. 2003;18:414-418
- Lisanby SH, McDonald WM et al. Disminished subcortical nuclei volumes in Parkinson's disease by MR imaging. J Neural Trasm Suppl. 1993;40:13-21
- McKeith IG, Galasko D et al. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of DLB: report of the consortium on DLB international workshop. Neurology. 1996;47:1113-1124
- Owen AM, James M et al. Fronto-striatal cognitive deficits at diferent stages of parkinson's disease. Brain. 1992;115:1727-1751
- Ravina B, Camicioli R et al. The impact of depressive symptoms in early Parkinson disease. Neurology. 2007;69:342–347
- Reading PJ, Luce AK and Mckeith IG. Rivastigmine in the treatment of parkinsonian psychosis in cognitive impairment: preliminary findings from an open trial. Mov disord. 2001;16:1171-1174

Remy P, Doder M et al. Depression in Parkinson's disease: loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system. *Brain*. 2005; 128, 1314–1322

Ring HA, Bench CJ et al. Depression in Parkinson's disease: a positron emission study. *Br J Psychiatry*. 1994;165:333-339

Schuurman AG, Van Der Akker M et al. Increased risk of Parkinson's disease after depression: a retrospective cohort study. *Neurology*. 2002;58:1501-1504

Tandberg E, Larsen JP, Aarsland D, et al. The occurrence of depression in Parkinson's disease: a community-based study. *Arch Neurol*. 1996;53:175–179.

Tison F, Dartigues J et al. Dementia in Parkinson's disease: a population-based study in ambulatory and institutionalized individuals. *Neurology*. 1995;45:705-708

Voon V et Lang A. Antidepressants in the Treatment of Psychosis With Comorbid Depression in Parkinson Disease. *Clin Neuropharmacol*. 2004;27:90–92

Weintraub D, Moberg PJ, Duda JE, Katz IR, Stern MB. Recognition and treatment of depression in Parkinson's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2003;16:178–183.

Weintraub D, Stern MB. Psychiatric complications in Parkinson disease. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2005;13:844–851.

Whitehouse PJ, Hedreen JC et al. Basal forebrain neurons in the dementia of Parkinson disease. *Ann Neurol*. 1983;13:243-248

Zhang X, Greengard P et al. Evidence for a role of the 5-HT<sub>1B</sub> receptor and its adaptor protein, p11, in L-DOPA treatment of an animal model of Parkinsonism. *Proc Natl Acad Sci* 2008;105(6):2163-2168.

Zweig RM, Cardillo JE, et al. The locus ceruleus and dementia in Parkinson's disease. *Neurology*. 1993;43:986-991