



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

**Antidepresivos en la enfermedad de
Parkinson: bases neurobiológicas y estrategias
terapéuticas.**

**Antidepressants in Parkinson disease: neurobiological
processes and therapeutic approach.**

Autor: Dña. Isabel Maestro Prada

Director: D. Álvaro Díaz Martínez

ÍNDICE

1. Resumen y abstract.....	pág. 2
2. Introducción.....	pág. 3
3. Prevalencia y características de la depresión en la EP.....	pág. 4
4. Bases neurobiológicas de la depresión en la enfermedad de Parkinson.....	pág. 5
5. Comparación de la eficacia y tolerancia de los diferentes antidepresivos en el enfermo de Parkinson.....	pág. 9
6. Fármacos antidepresivos y alteraciones motoras en la enfermedad de Parkinson. Evidencias experimentales en modelos animales.....	pág. 14
7. Conclusiones.....	pág. 18
8. Bibliografía.....	pág. 20
9. Agradecimientos.....	pág. 23

1. RESUMEN

La enfermedad de Parkinson es el segundo trastorno neurodegenerativo más frecuente. Además de la conocida sintomatología motora, la EP tiene una prevalencia, no bien definida, pero aparentemente alta de síntomas no motores, entre los que destaca la depresión. Diferentes estudios han mostrado que además de la ya conocida afectación de la vía nigroestriada, las vías mesolímbicas y mesocorticales, el locus coeruleus y el rafe también están afectados. De hecho, la dopamina, serotonina y noradrenalina están implicadas en el desarrollo de la sintomatología motora y no motora del Parkinson. El grupo farmacológico más utilizado para tratar la depresión en el enfermo de Parkinson son los ISRS. Para la realización de este trabajo se han analizado multitud de estudios, incluyendo dos meta-análisis. Ninguno de ellos ha mostrado una clara superioridad de ningún grupo de fármacos sobre los otros. Además, también se ha estudiado en modelos animales el posible papel de los ISRS en la mejoría de los movimientos involuntarios causados por el tratamiento con L-DOPA.

A día de hoy ni la etiopatogenia ni el manejo de la sintomatología depresiva en la enfermedad de Parkinson están claros. Pese a su alta prevalencia, cronicidad y el gran impacto que supone en la vida de los pacientes aún es un tema abierto en el que queda mucho por avanzar.

ABSTRACT

Parkinson disease (PD) is the second most common neurodegenerative disorder. In addition to the well-known motor symptoms, PD has a not well defined but apparently high prevalence of non- motor symptoms, such as depression. Several studies showed that in addition to the nigrostriatal pathway; the mesolimbic and mesocortical pathways, locus coeruleus and raphe nuclei are also involved. In fact, dopamine, serotonin and noradrenaline are also implicated in the development of motor and non-motor symptoms in PD. The pharmacologic group most used in the treatment of depression in PD is the Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs) group. We have analyzed several studies, including two meta-analysis. None of them showed a clear superiority of one drug above the others. In addition, there are model animal studies showing that SSRIs may have a role in the levo-dopa induced dyskinesias. Nowadays,

the neurobiological processes and the treatment are not clearly defined. Despite the high prevalence, the chronicity and the impact in quality of life of PD-associated depression, it is still an unresolved problem.

2. INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Parkinson (EP) es el segundo trastorno neurodegenerativo más frecuente, detrás de la enfermedad de Alzheimer (EA), y es el primero en frecuencia de entre los trastornos del movimiento. Su prevalencia aumenta con la edad y afecta alrededor del 1% de la población mayor de 65 años. Los pacientes con EP exhiben los síntomas clínicos clásicos que incluyen bradicinesia, temblor en reposo, rigidez e inestabilidad postural. La principal causa de la sintomatología motora de la EP es la pérdida de las neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra, lo que por tanto va a provocar un déficit de dopamina (DA) en el putamen y en el núcleo caudado.

Además de los síntomas motores la enfermedad de Parkinson se caracteriza por un amplio espectro de síntomas no motores tales como alteraciones vegetativas, psiquiátricas y cognitivas, incluyendo la demencia en las fases finales de la enfermedad.

En el curso de la enfermedad, los pacientes con EP pueden desarrollar un amplio espectro de

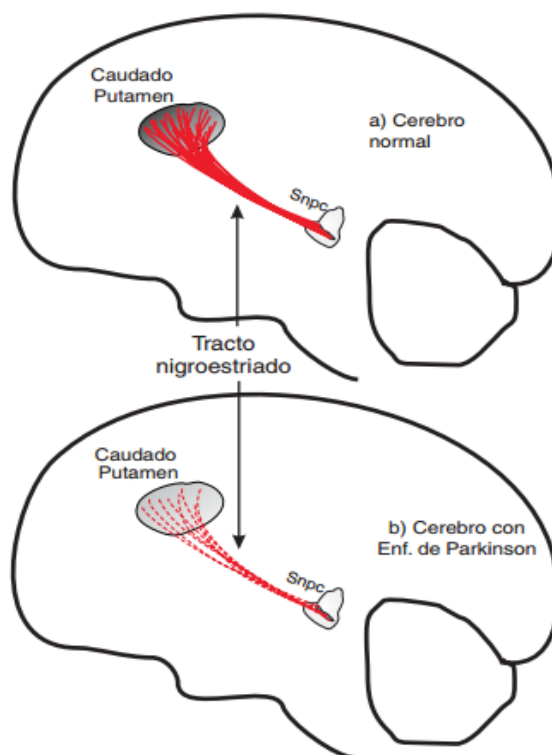


Figura 1. Muerte neuronal en la enfermedad de Parkinson.

a) Tracto nigroestriado normal, las neuronas dopaminérgicas se localizan en la sustancia nigra pars compacta (Snpc) y envían sus proyecciones a los ganglios basales y hacen sinapsis en el estriado (núcleos caudado y putamen). b) Esquema que muestra el tracto nigroestriado de un paciente con la enfermedad de Parkinson; la vía nigroestriatal se degenera, con una pérdida acentuada de las neuronas dopaminérgicas que proyectan al putamen y una menor pérdida de las neuronas dopaminérgicas que proyectan al caudado. Hay despigmentación en la Snpc debido a la marcada pérdida de neuronas dopaminérgicas. En un paciente sintomático se encuentra una disminución del 60 al 80% de neuronas dopaminérgicas en la Snpc.

Tomado de Hebert Luis et al. (2006) (1)

alteraciones no motoras de tipo neuropsiquiátrico. Entre ellos, los trastornos depresivos juegan un papel crucial ya que pueden interferir en la calidad de vida de los pacientes con EP independientemente de los síntomas motores.

En la actualidad el tipo de fármaco más prescritos para tratar la sintomatología depresiva en EP son los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). Esta realidad contrasta con la literatura, dado que los ISRS parecen no ser la opción más eficaz ni mejor tolerada. En su lugar, otros antidepresivos como los antidepresivos tricíclicos (TCAs) o los agonistas dopaminérgicos obtienen mejores resultados en los estudios.

El objetivo de este trabajo ha sido revisar el estado actual del conocimiento sobre el manejo de los síntomas depresivos en EP así como las bases neurobiológicas causantes del incremento de la incidencia de sintomatología depresiva en estos pacientes.

Para ello se han revisado tantos ensayos clínicos como estudios experimentales en modelos animales, utilizando como principal herramienta el motor de búsqueda Pubmed, con las palabras clave « depresión » y « parkinson ». Por otro lado también se han utilizados las fichas técnicas de determinados fármacos obtenidas de la Asociación Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)

2. PREVALENCIA y CARACTERISTICAS DE LA DEPRESION EN LA EP

La prevalencia de depresión en pacientes con EP no está claramente definida, variando entre 30-50% según diferentes estudio (2, 3, 4). La causa de esta gran variabilidad a la hora de calcular la prevalencia de sintomatología depresiva en enfermos de Parkinson se debe a que existen gran número de limitaciones a la hora de realizar el diagnóstico. Por un lado, éste se sustenta en la percepción subjetiva de sintomatología depresiva: abulia, anhedonia, aplanamiento afectivo, sentimiento de incapacidad... Por otro lado, los síntomas motores pueden enmascarar el resto de afectaciones del paciente.

Es importante destacar que la prevalencia e intensidad de los síntomas depresivos no se correlaciona con la severidad de los síntomas motores (7). Además, este tipo de

manifestaciones neuropsiquiátricas pueden preceder en varios años al debut de la sintomatología motora característica de la EP, pudiendo considerarse un pródromos (6, 7). Grover et al. (8) interpretarían este fenómeno como una posible predisposición de los pacientes con patología psiquiátrica para desarrollar EP. De éste modo diríamos que es un círculo vicioso en el que la EP nos hace más susceptibles para padecer sintomatología depresiva y a su vez, la depresión y otras patologías psiquiátricas nos harían susceptibles a padecer EP.

Por último, es cierto que los síntomas depresivos se pudieran considerar una reacción al diagnóstico y evolución de la EP, pero como se ha mencionado con anterioridad, en ocasiones preceden al diagnóstico. Además, según Lieberman (9) la depresión relacionada con la EP tiene una clínica característica predominando la sintomatología de disforia, irritabilidad, pesimismo sobre el futuro y sentimiento de culpa y vergüenza.

4. BASES NEUROBIOLOGICAS DE LA DEPRESIÓN EN LA EP

Tradicionalmente la etiopatogenia de la depresión en la enfermedad de Parkinson se ha atribuido a alteraciones en la transmisión noradrenérgica, serotoninérgica y dopaminérgica en áreas límbicas y corticales. Así, además de la afectación de las estructuras motoras (DA en el circuito nigro-estriado), habría una afectación de las vías mesolímbicas y mesocorticales y otras zonas

conectadas con éstas y

que son reguladoras de memoria y emociones.

De hecho, las vías mesolímbicas y mesocorticales también se verán afectadas

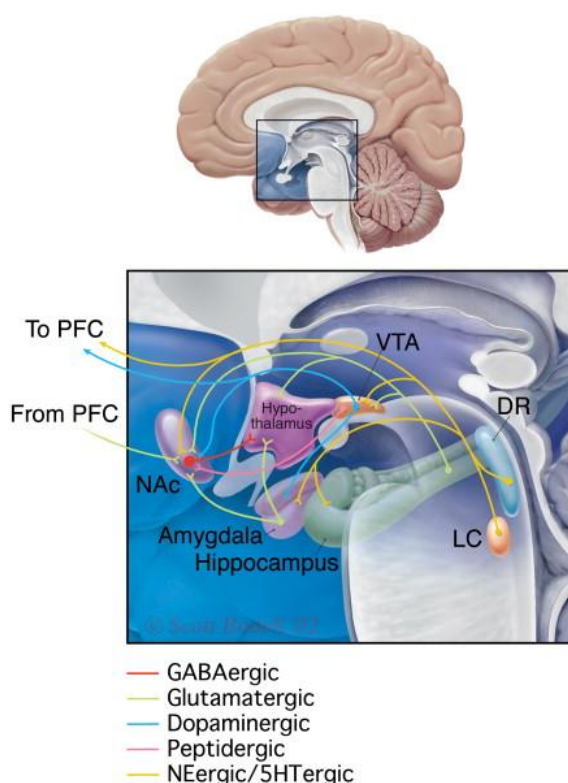


Figura 2. Circuito neuronal de la depresión

Esquema de las vías neuronales implicadas en la depresión. La mayor parte de la investigación acerca de la depresión se centra en el hipocampo y el cortex frontal. Sin embargo diversas estructuras subcorticales implicadas en los circuitos de recompensa, miedo y motivación están también implicadas en la etiopatogenia de la depresión (por ejemplo el núcleo accumbens, la amígdala y el hipotálamo). En la se muestran algunas de las conexiones entre éstas regiones. El área tegmental ventral (ATV) aporta dopamina al núcleo accumbens (NAc), la amígdala, y el cortex prefrontal entre otros. La noradrenalina (proveniente del locus coeruleus) y la serotonina (proveniente del rafe) inervan todas las zonas mostradas en la figura. Además, también hay conexiones entre el hipotálamo y la vía ATV-NAc. Tomado de Nestler (2002) (12).

también por el descenso de DA a nivel del área tegmental ventral (10). Por otro lado, el locus coeruleus (principal fuente de noradrenalina, NA) y el rafe (serotonina, 5-HT) se afectarían también en el transcurso de la enfermedad lo que causará una disminución de los niveles de NA y 5-HT (11).

En cuanto a la serotonina, Huot et al. (13) estudiaron el papel del sistema serotoninérgico en la enfermedad de Parkinson observando que la L-DOPA al ser transformada en DA puede ésta a su vez desplazar y ocupar el lugar de la 5-HT en las vesículas de las sinapsis neuronales. De esta forma se libera DA de los terminales serotoninérgicos y disminuyendo la liberación de 5-HT, sugiriendo que el tratamiento con L-DOPA podría empeorar los síntomas depresivos. (14). Además de la sintomatología no motora que puede ser atribuible a este hecho, se ha observado en ratas una correlación entre la concentración del transportador de serotonina ocupado por DA y las discinesias inducidas por la L-DOPA. (15). Estos hallazgos indican que el sistema serotoninérgico podría ser una diana tanto para la atenuación de las discinesias inducidas por L-dopa como para los síntomas depresivos en los pacientes con EP tratados con L-DOPA, como analizaremos más adelante en el apartado dedicado a estudios en modelos animales.

Por otro lado, como ya se ha mencionado anteriormente, las vías dopaminérgica y noradrenérgicas también tienen una relación estrecha con la etiopatogenia de la depresión en el enfermo de Parkinson. En relación a este hecho Remy et al. (16) llevó a cabo un estudio basado en imágenes obtenidas por PET utilizando el radiotrazador RTI (inhibidor de la recaptación de serotonina). Se incluyeron 20 pacientes con enfermedad de Parkinson, 8 sin sintomatología depresiva y 12 con sintomatología depresiva. Además, se incluyeron 7 pacientes sin EP ni sintomatología depresiva. En primer lugar se comparó a todos los pacientes con EP con el grupo de pacientes sin EP. Se observó una disminución de la captación en estriado y sustancia negra (figura 3). En segundo lugar, se comparó la captación de los pacientes con EP y sintomatología depresiva con los pacientes con EP y sin sintomatología depresiva (figura 4). Se objetivó una disminución de la captación en el locus coeruleus (bilateral), tálamo dorsal medial (bilateral), tálamo inferior (bilateral), estriado ventral (izquierdo) y amígdala derecha. Los autores asocian esta disminución de la captación a una

disminución de la DA y de la NA, con más influencia de ésta última. Concluyen de ésta forma que la depresión en la enfermedad de Parkinson estaría causada por una disminución de la actividad de las vías noradrenérgica y serotoninérgica en áreas corticales y subcorticales del sistema límbico.

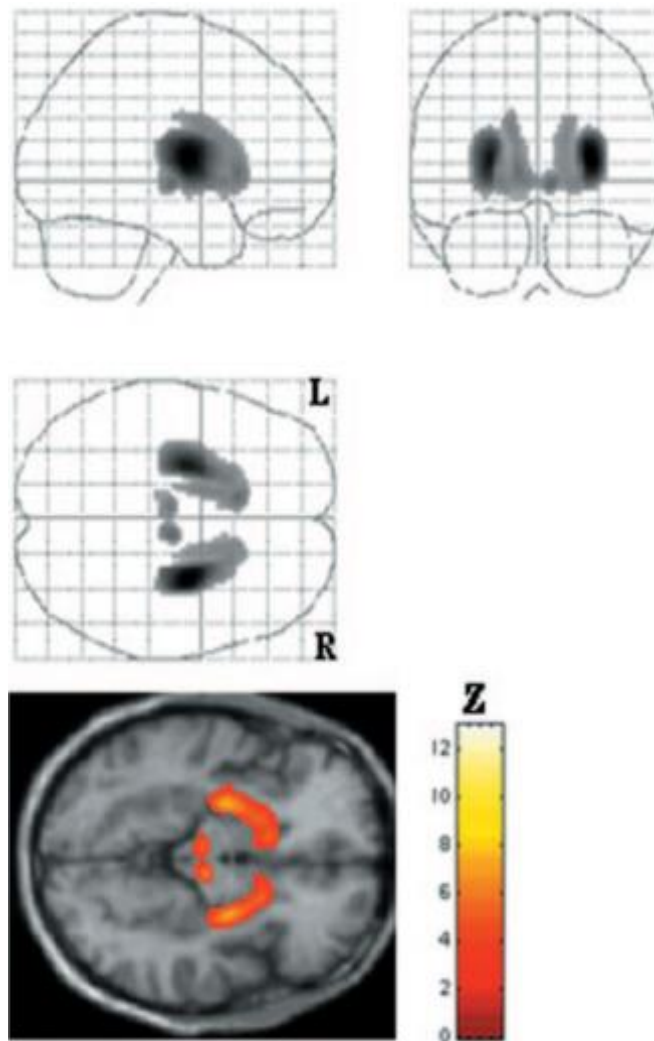


Figura 3. En la imagen se resaltan las regiones que mostraron una captación más baja en el PET con el marcador RTI-32 en el grupo de enfermos de Parkinson respecto al grupo control. Las zonas con menor captación fueron el estriado y la sustancia negra. Tomado de Remy et al. (2005), (16).

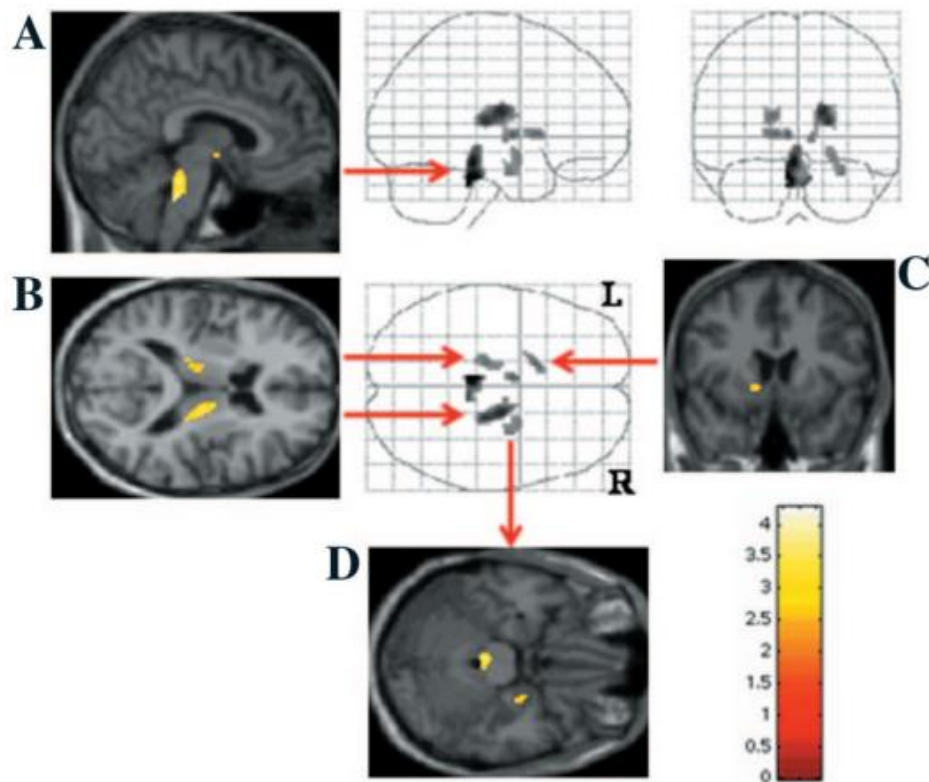


Figura 4. En la imagen se resaltan las zonas en las que se encontró una captación menor en el grupo de pacientes con EP y depresión en comparación con el grupo de pacientes con EP y sin sintomatología depresiva. Las zonas con menor captación fueron: (A) locus ceruleus; (B) núcleo medial del tálamo; (C) estriado ventral izquierdo; y (D) amígdala derecha. Tomado de Remy et al. (2005), (16).

También han sido objeto de estudio mediante PET, las moléculas transportadoras o recaptadores de NA, DA y 5-HT. En cuanto a la DA y NA se objetivó una disminución en la concentración de sus transportadores de (DAT, NET) en el locus coeruleus y ciertas regiones del sistema límbico en aquellos pacientes con depresión. Por otro lado, la concentración de la molécula transportadora de 5-HT (SERT) varía dependiendo del estadio de la enfermedad, estando parcialmente preservada al debut, y disminuyendo a lo largo de la evolución (17).

5. COMPARACIÓN DE LA EFICACIA Y TOLERANCIA DE LOS DIFERENTES ANTIDEPRESIVOS EN EL ENFERMO DE PARKINSON

En la actualidad los ISRS son los fármacos más utilizados para tratar la sintomatología depresiva en los enfermos de Parkinson. En una encuesta del *Parkinson Study Group* se objetivó que el 51% de los facultativos utilizaba los ISRS como primera opción (18). Sin embargo, cuando se acude a la literatura para valorar cuales serían los antidepresivos más indicados, los resultados encontrados son discrepantes.

Se han realizado varios meta-análisis que llegan a conclusiones diferentes sobre el manejo más adecuado del enfermo de Parkinson. Liu et al. (19) realizó una meta-análisis comparando la eficacia y la tolerancia de los diferentes grupos de antidepresivos en la enfermedad de Parkinson. A la hora de revisar los diferentes ensayos que se valoraron para incluir en el meta-análisis los autores se enfrentaron con diversas limitaciones entre las que destacan: a) un tamaño muestral pequeño (en general $n < 50$); b) criterios de depresión heterogéneos; y c) una gran variabilidad entre la duración de los estudios y el tipo de pacientes.

Se valoraron fármacos de los diversos grupos de antidepresivos clásicos: TCAs, ISRS y los inhibidores duales de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN). Además, también se incluyeron en el estudio agonistas dopaminérgicos : pramipexol, derivado no ergótico agonista de los receptores dopaminérgicos D2, D3 (mayor afinidad) y D4; y pergolide, derivado ergótico agonista de los receptores dopaminérgicos D1 y D2.

En primer lugar se realizaron comparaciones directas entre diversas opciones de tratamiento (figura 5). Se utilizó la Odds Ratio como medida de asociación, siendo solo estadísticamente significativa a favor de TCAs versus placebo. En este punto es importante destacar el papel del efecto placebo en el manejo de la depresión en los EP. Diversos estudios (20, 21, 22) demostraron un marcado efecto placebo en el tratamiento de los pacientes con EP y depresión. Así, gran parte del efecto de los fármacos puede ser atribuido al efecto placebo. En segundo lugar, se realizaron comparaciones indirectas que pese a las limitaciones metodológicas debidas a la heterogenicidad de los estudios analizados y a los tamaños muestrales reducidos, obtuvieron una OR dentro de los valores estadísticamente significativos. Por tanto,

podemos asumir la validez interna del meta-análisis, mostrándose los resultados en la figura 5.

La conclusión de este meta-análisis fue que los TCAs parecen ser más eficaces que los ISRS, los agonistas dopaminérgicos pramipexol, pergolide y los IRSN. En cuanto a la tolerancia, los TCAs, pramipexol, pergolide y los IRSN demostraron ser mejor tolerados que los ISRS, pese a que clásicamente los TCAs han sido los peor tolerados de todos los fármacos antidepresivos (figura 6).

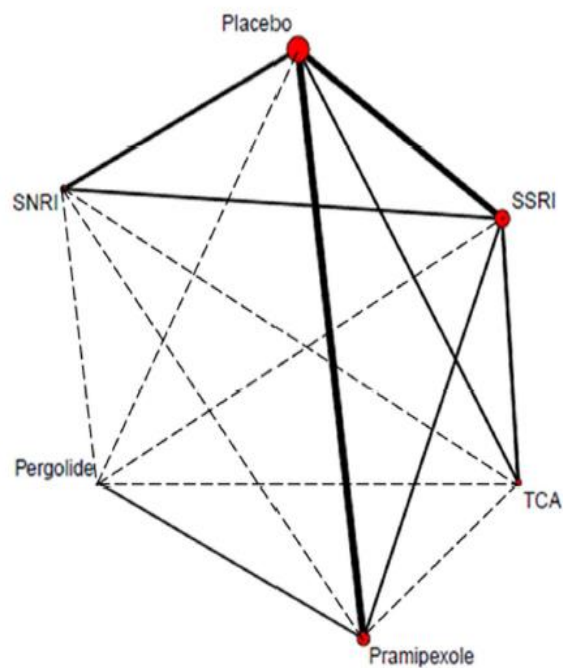


Figura 5. Las líneas continuas simbolizan las comparaciones realizadas en los estudios analizados en el meta-análisis. Las líneas discontinuas representan comparaciones realizadas de manera indirecta. El punto rojo simboliza el número de pacientes en cada

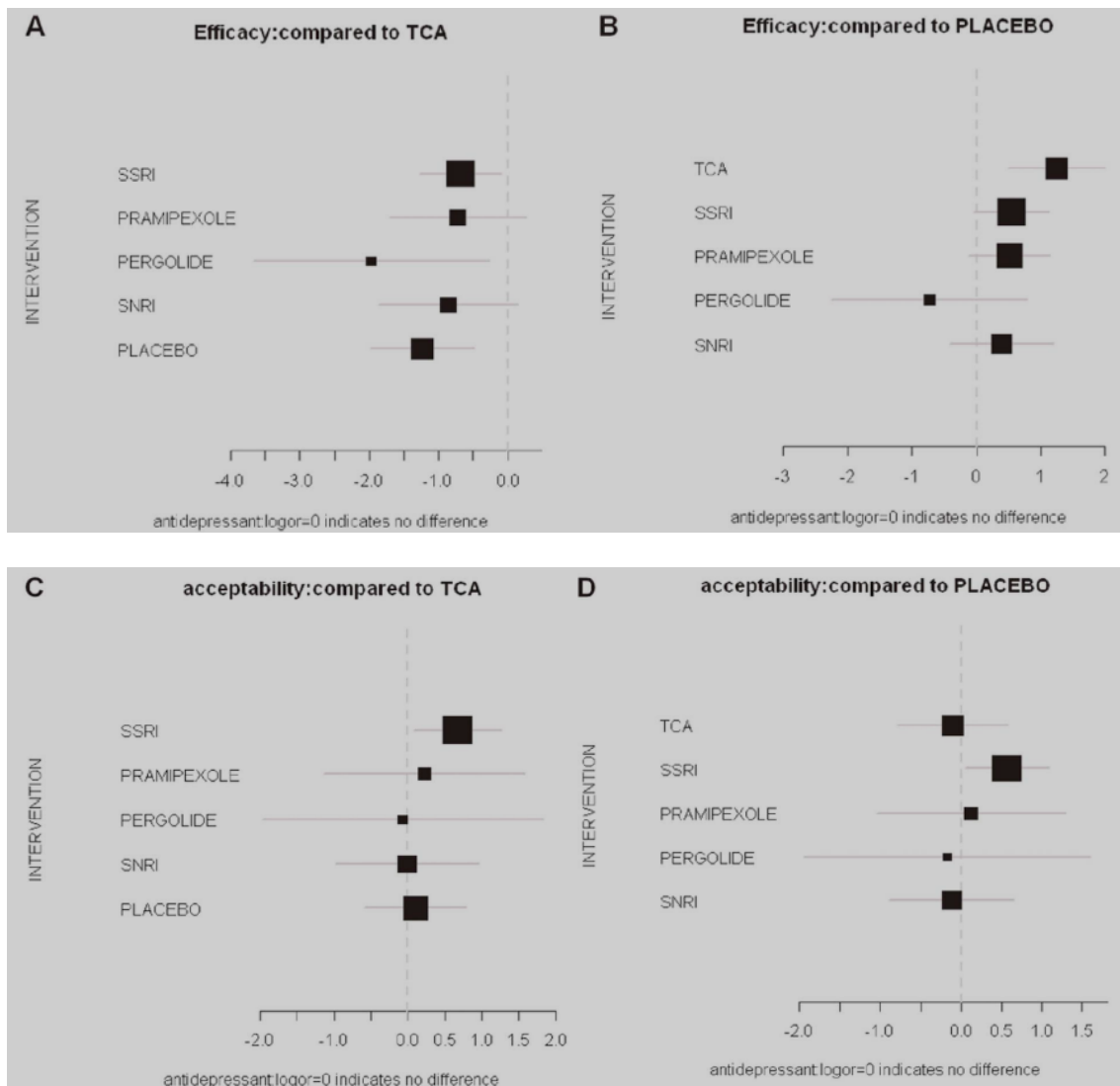


Figura 6. Resultados del meta-análisis utilizando la Odds Ratio. *Tomado de Liu et al. (2013), (19).*

Estos resultados contrastan con la realidad clínica (11) ya que, como se ha mencionado, los ISRS son los antidepresivos más utilizado hoy en día en éste tipo de pacientes. Así pues, los autores concluyen que los TCAs serían la mejor opción como tratamiento de primera línea en la depresión en enfermos de Parkinson tanto por su eficacia como por su tolerabilidad. Por detrás de los TCAs encontramos el pramipexol y los IRNS, relegando a la última opción los ISRS.

Por el contrario, en marzo de 2015 otra publicación obtuvo resultados muy diferentes. Sandoval et al. (23) realizaron una revisión bibliográfica para valorar cual sería el enfoque farmacológico más indicado para el tratamiento de la depresión y del

deterioro cognitivo en la EP. En este caso los fármacos más estudiados fueron los ISRS y los IRSN. Además, curiosamente también se valoró el efecto antidepresivo de fármacos utilizados para el tratamiento de la sintomatología motora como el agonista dopaminérgico pramipexol. En la tabla adjunta (tabla 1) se observan los datos obtenidos con fármacos representantes de cada grupo farmacológico de antidepresivos. Del grupo de los duales (IRSN) se incluyó la duloxetina; del grupo de ISRS a la paroxetina, el citalopram y escitalopram; del grupo de IRSN a la reboxetina y del grupo de los TCAs a la nortriptilina y la desipramina. Además también otros tipos de fármacos como la rasagilina (IMAO-B) y el pramipexol. Por último, también se incluyó el Omega 3.

Reference	Study	Intervention	Population	Scales used	Efficacy	Safety
Bonuccelli et al. (44)	Clinical trial	Duloxetine 60 mg	151 Patients	HAMD-17, BDI, CGI-S, PDQ-39	Response (60.4%) and remission (45.6%)	Adverse events reported in 20.5% of patients
Dobkin et al. (43)	Clinical trial	Nortriptyline (25–75 mg), paroxetine (12.5–37.5 mg)	52 Patients: paroxetine 18, nortriptyline 17, placebo 17	HAMD-17, CGI-I, HAMA	Response to acute treatment in 16 patients: paroxetine (3), nortriptyline (9), placebo (4)	Not evaluated
Palhagen et al. (42)	Clinical trial	Citalopram 10–30 mg/day	37 Patients: PD + MD (11), PD (14), MD (12)	HAMD-17, MADRS	Modest effect on cognitive function according to MMSE	Not evaluated
Palhagen et al. (40)	Clinical trial	Citalopram 10–30 mg/day	37 Patients: PD + MD (11), PD (14), MD (12)	HAMD-17, MADR, SPECT	Expected decrease in the 5 HIAA and MHPG levels in patients with solely MD, but not in PD patients with MD. Levels of BDNF and IL-6 were lower in the PD patients	Not evaluated
Da Silva et al. (20)	Clinical trial	Omega-3 4 capsules	17 Patients: Omega-3 (7), placebo (10)	MADRS, BDI, CGI	Positive effects on the overall level of cognitive impairments assessed on the MMSE and ADAS-cog scales ($p < 0.05$)	Not evaluated
Weintraub et al. (38)	Clinical trial	Escitalopram 20 mg	14 Patients	HAMD, IS, CGI-I	42% of patients responded	Adverse events reported in 2 patients (nausea and confusion)
Barone et al. (36)	Clinical trial	Pramipexole 1.5–4.5 mg/day, sertraline 50 mg/day	67 Patients	HAMD-17, SF-36	Larger cortical areas were found to be involved in depressed PD patients, both with hyperactivity and with hypoactivity	Adverse events reported in 3 patients on the pramipexole group and in 8 on the sertraline group
Pintor et al. (37)	Clinical trial	Reboxetine 3.74–4.2 mg/day	17 Patients	HAMD, GDS, HADS, NHP	Improvement of 50% at the HAMD scores in 12 patients. HAD mean	Adverse events reported in 2 patients (vertigo and redness)
Devos et al. (39)	Clinical trial	Placebo 3 tablets Citalopram 20 mg/day Desipramine 75 mg/day	16 Patients 15 Patients 17 Patients	MADRS	After 14 days, desipramine prompted an improvement in the MADRS score, compared with citalopram and placebo. Both antidepressants produced significant improvements after 30 days	Mild adverse events: bradykinesia, erectile dysfunction and worsened orthostatic hypotension
Menza et al. (41)	Clinical trial	Nortriptyline (25–75 mg), paroxetine (12.5–37.5 mg)	52 Patients: paroxetine (18), nortriptyline (17), placebo (17)	HAMD-17, CGI-I, HAMA, SCI, SF-36, PDQ8	30 Patients showed improvement	Generally mild or moderate

Tabla 1. Tomado de Maritza Sandoval-Rincón et al. (2015) (23).

Los estudios de Sandoval-Rincón et al (23) demostraron una mejor respuesta al tratamiento con ISRS, contrastando con la conclusión del meta-análisis descrito anteriormente de Liu et al (15). Las conclusiones de Sandoval et al fueron que tanto los ISRS, como los ISRN, los duales o los TCAs son opciones válidas para el tratamiento de la depresión en el enfermo de Parkinson. El meta-análisis realizado no permite realizar una conclusión más concreta, aunque los autores recalcan que los ISRS son los fármacos evaluados con mayor frecuencia en el meta-análisis, obteniendo siempre buenos resultados. De acuerdo con la Asociación Americana de Neurología, Sandoval et al. concluyen que no se puede afirmar que un tipo de fármaco sea mejor que otro en el tratamiento de la depresión en enfermos de Parkinson.

Existen también otros estudios que realizaron comparaciones directas entre grupos de fármacos. Por ejemplo, Weintraub et al. (24) valoraron la utilidad de la atomoxetina como tratamiento de la depresión y otros síntomas neuropsiquiátricos en el enfermo de Parkinson. Recordemos que la atomoxetina es un inhibidor selectivo del receptor presináptico de la noradrenalina, muy utilizado en niños en el tratamiento del trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH). Se incluyeron 55 individuos, que a su vez se dividieron entre grupo placebo y grupo atomoxetina. En este estudio no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Por su parte, Yasui et al. (25) llevaron a cabo un estudio para evaluar el efecto del pramipexol. El pramipexol es un agonista dopaminérgico utilizado junto con la L-DOPA en el tratamiento de la sintomatología motora de la EP. Por tanto, estos autores valoraron la posible existencia de un valor añadido en este fármaco al ser útil también en el tratamiento de sintomatología no motora. Se evaluó la evolución de 22 pacientes. Se utilizaron escalas de valoración de la sintomatología depresiva (Self-Rating Depression Scale) y de la sintomatología motora (Unified Parkinson Disease Rating Scale) antes y después del tratamiento con pramipexol. Yasui et al. concluyeron que el tratamiento con pramipexol mejoraba la sintomatología en ambas escalas, por tanto había una mejoría en la sintomatología psiquiátrica y motora. Sin embargo, esta mejoría en ambas escalas no se correlacionaba, es decir, no puede justificarse la mejoría de la sintomatología depresiva a causa de la mejoría de la sintomatología motora, ni viceversa.

6. FÁRMACOS ANTIDEPRESIVOS Y ALTERACIONES MOTORAS EN LA EP. EVIDENCIAS EXPERIMENTALES EN MODELOS ANIMALES

Como es sabido, el precursor de la DA, L-3,4-dihidroxifenilalanina (L-DOPA) es el “gold estándar” en el tratamiento de la sintomatología motora de la EP. Sin embargo, uno de los efectos secundarios más típicos de la L-DOPA son los movimientos involuntarios o discinesias. Diversos estudios realizados en animales demuestran el papel de la serotonina en el control de los movimientos involuntarios provocados por la L-DOPA (26, 27).

En este contexto cabe destacar la publicación de un estudio en abril de 2015 por Fidalgo et al. (28) en el cual se valoró el efecto de los ISRS sobre estos movimientos involuntarios en ratas y macacos. El interés de éste estudio radica en que, como se ha mencionado anteriormente, los ISRS son el tratamiento más utilizado para la depresión en los enfermos de Parkinson, pese a que no parece ser el fármaco más efectivo ni mejor tolerado. Sin embargo, pudiera ser que tuvieran otra utilidad en éstos pacientes.

En primer lugar, desarrollaremos los principales datos del ensayo realizado en ratas. Se realizó una lesión de la vía nigroestriatal utilizando una inyección de 6-OHDA en el haz medial del prosencéfalo (MFB). Tres semanas después se comenzó el tratamiento con L-DOPA con el fin de provocar las discinesias. Se dividieron a las ratas en tres grupos de tratamiento: a) L-DOPA; b) L-DOPA y citalopram 10 mg/kg 30 minutos antes de la dosis de L-DOPA; y c) L-DOPA y citalopram 10 mg/kg 12 horas antes de la dosis de L-DOPA. Se llevó a cabo el tratamiento durante 3 semanas y después se evaluaron las discinesias inducidas por L-DOPA durante 120 minutos. La presencia de discinesias se realizó según una escala dividida en ocasionales (menos del 50 % del tiempo), frecuentes (presentes más del 50 % del tiempo), constantes pero interrumpidas por estímulos fuertes, y continuas y no interrumpidas por estímulos fuertes.

Tras las tres semanas de tratamiento con L-DOPA después de la lesión de la vía nigroestriatal, se comenzó el tratamiento con citalopram a dosis de 5 y 10 mg/kg, siempre 30 minutos antes de la dosis de L-DOPA. Se observó la supresión

prácticamente completa de los movimientos involuntarios a todas las dosis testadas de citalopram y L-DOPA (figura 7).

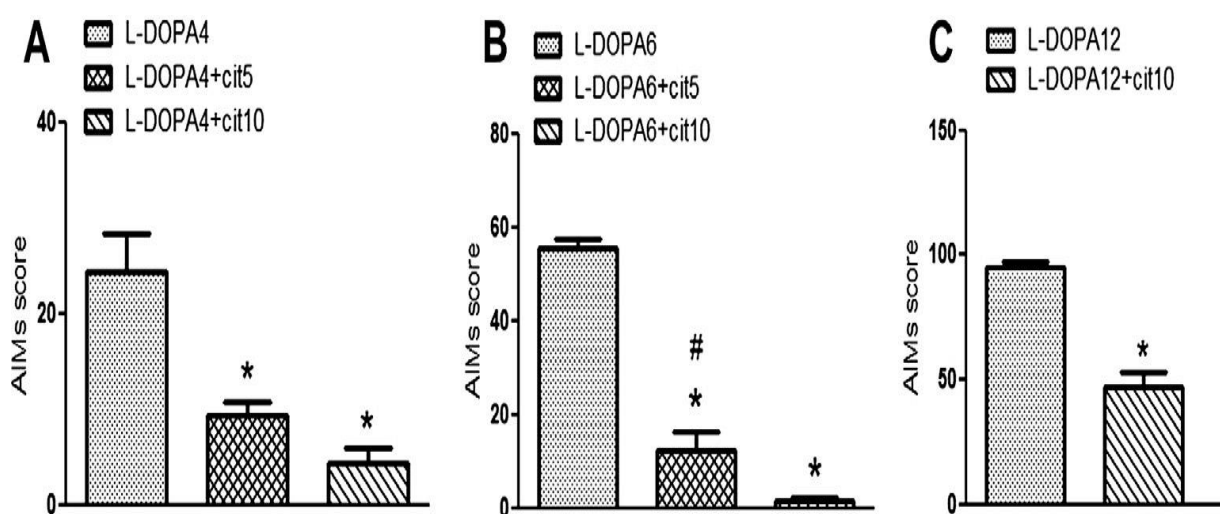


Figura 7. Efecto de la administración aguda de diferentes dosis de citalopram (5 y 10 mg/kg) 30 minutos antes del tratamiento con L-DOPA (a dosis de 4, 6 y 12 mg/kg) en ratas con la vía nigroestriatal lesionada.

- A) Reducción significativa de las discinesias en ratas tratadas con L-Dopa a dosis de 4 mg/kg y citalopram a dosis de 5 y 10 mg/kg.
- B) Reducción significativa de las discinesias en ratas tratadas con L-Dopa a dosis de 6 mg/kg y citalopram a dosis de 5 y 10 mg/kg.
- C) Reducción significativa de las discinesias en ratas tratadas con L-Dopa a dosis de 12 mg/kg y citalopram a dosis de 10 mg/kg.

Tomado de Fidalgo et al. (2015) (28)

Después se continuó el estudio para valorar los resultados del tratamiento crónico. Se realizaron dos grupos. En el primer grupo se continuó suministrando el citalopram 30 minutos antes de la dosis de L-DOPA. En el otro se administró el citalopram 12 horas antes de la dosis de L-DOPA. En el grupo de administración de citalopram 30 minutos antes se observó una reducción sustancial de los movimientos involuntarios inducidos por la L-DOPA, al igual que la administración aguda. En el grupo de administración de citalopram 12 horas antes sin embargo no se encontraron diferencias significativas con el grupo al que se le administra solamente L-DOPA (figura 8).

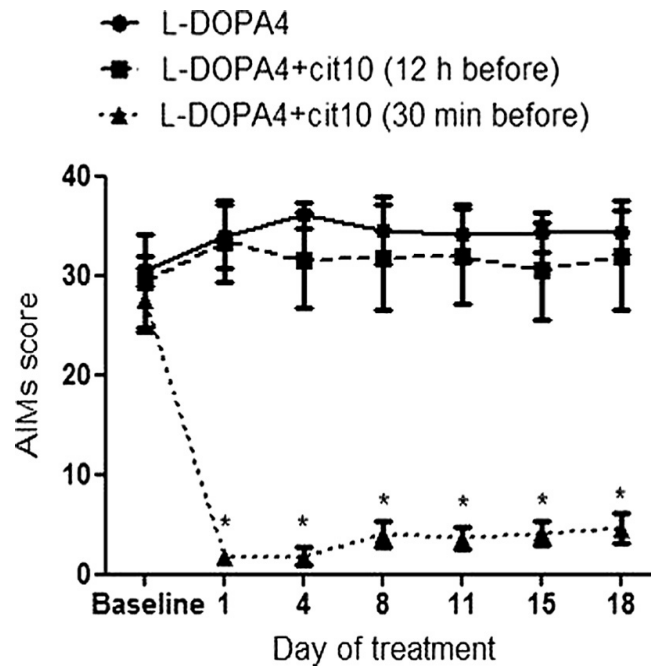


Figura 8. Efecto de la administración a largo plazo de citalopram a dosis de 10 mg/kg añadido a L-DOPA a dosis de 4 mg/kg. 30 minutos antes de la administración de L-DOPA y 12 horas antes.

Los resultados muestran una reducción significativa de las disquinesias con la administración de citalopram 30 minutos antes de la administración de L-DOPA.

En cambio, la administración de citalopram 12 horas antes de la administración de L-DOPA no muestra una reducción significativa de las discinesias.

Tomado de Fidalgo et al. (2015) (28)

En segundo lugar se llevó a cabo la misma experimentación en monos. 6 macacos recibieron diariamente inyecciones de MTPT, precursor del MPP+, neurotoxina capaz de destruir las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra. Se comenzó después el tratamiento con L-DOPA, y 4 meses después, una vez que las discinesias inducidas por la L-DOPA aparecieron de una manera estable, se comenzó el tratamiento con citalopram, 30 minutos antes de la dosis de L-DOPA. Los animales fueron grabados en vídeo y evaluados por expertos que desconocían el grupo que estaban observando. Se realizaron 4 grupos (figura 9), que fueron tratados con dosis de citalopram de 5, 10 y 15 mg/kg y un grupo control que no recibió citalopram. No se encontró diferencia entre el grupo tratado solamente con L-DOPA y el grupo tratado con L-DOPA y citalopram a dosis de 5 y 10 mg/kg. En el grupo tratado con 15 mg/kg se observó una completa desaparición de la sintomatología motora involuntaria causada por la L-DOPA. Sin embargo, la sintomatología propia de la EP empeoró notablemente con esta dosis de citalopram.

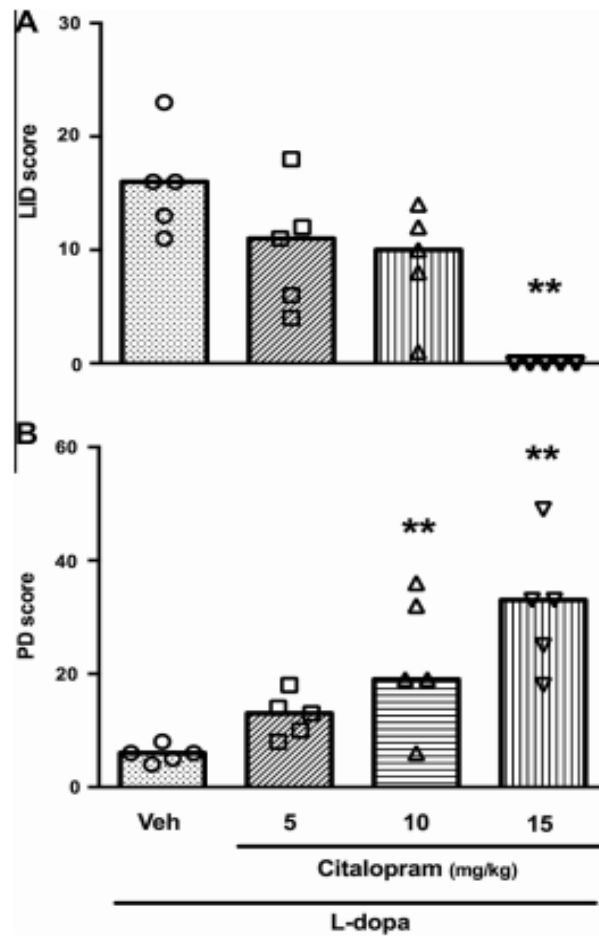


Figura 9. Efecto de la administración de citalopram y L-DOPA en macacos tratados con MTPT.

- A) Citalopram a dosis de 15 mg/kg es eficaz en el tratamiento de las discinesias provocadas por la L-DOPA. Citalopram a dosis de 10 y 5 mg/kg no es eficaz en el tratamiento de las discinesias.
- B) Citalopram a dosis de 10 y 15 mg /kg provoca un empeoramiento de la sintomatología motora propia de la EP.

Tomado de Fidalgo et al. (2015), (28).

Los resultados de estos estudios experimentales demuestran que el tratamiento con citalopram mejora los movimientos involuntarios en ratas y que este mismo efecto se encontró en macacos, aunque, en este caso, disminuyendo el efecto de la L-DOPA en sobre la sintomatología motora de la EP.

8. CONCLUSIONES

La enfermedad de Parkinson tiene una alta prevalencia, siendo el segundo trastorno neurodegenerativo más frecuente. Además de la conocida e invalidante sintomatología motora, la EP tiene una prevalencia, no bien definida, pero aparentemente alta de depresión. Pese a esta alta prevalencia, el curso crónico de la enfermedad y su gran impacto en la vida de los pacientes, la etiopatogenia y el manejo de ésta sintomatología aún no está bien definida.

En cuanto a las bases neurobiológicas, pese a que no estén completamente dilucidadas, podríamos afirmar que además de la vía nigroestriatal causante de la sintomatología motora, el déficit dopaminérgico causa afectación de otras vías implicadas en la patología depresiva, tales como el sistema serotoninérgico y noradrenérgico. Los estudios mediante imágenes PET demuestran alteraciones en distintas áreas cerebrales pertenecientes al sistema límbico (relacionadas con la sintomatología depresiva), además de en las áreas propias de la sintomatología motora (estriado y sustancia negra).

Respecto al tratamiento, actualmente los fármacos más utilizados son los ISRS aunque numerosos estudios demuestran su inferioridad tanto en la eficacia como en la tolerancia. En esta revisión hemos incluido meta-análisis que analizan todos/prácticamente todos los grupos de antidepresivos. Algunos aportan resultados favorables hacia los ISRS, aunque sin permitir concluir que realmente fueran claramente superiores a los otros fármacos. Sin embargo, otros muestran resultados significativos a favor de los TCAS, tanto en cuanto a la eficacia como, llamativamente, a

la tolerancia. Podemos concluir que el estado actual del conocimiento es escaso y no nos permite afirmar la superioridad de ningún fármaco.

9. BIBLIOGRAFIA

1. Hernández Montiel H. (2006) Aspectos moleculares y prospectos de terapias en la enfermedad de Parkinson. *Volumen 31 No. 4 Octubre-Diciembre 2006*
2. Barone, P. (2011). Treatment of depressive symptoms in Parkinson's disease. *European Journal of Neurology : The Official Journal of the European Federation of Neurological Societies*, 18 Suppl 1, 11–15. doi:10.1111/j.1468-1331.2010.03325.x
3. Lemke, M. R. (2008). Depressive symptoms in Parkinson's disease. *European Journal of Neurology*. doi:10.1111/j.1468-1331.2008.02058.x
4. Poewe, W., & Seppi, K. (2001). Treatment options for depression and psychosis in Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, 248 Suppl 3, III12–I21. doi:10.1007/PL00007821
5. Richard, I. H., & Kurlan, R. (1997). A survey of antidepressant drug use in Parkinson's disease. Parkinson Study Group. *Neurology*, 49(4), 1168–1170.
6. Pellicano, C., Benincasa, D., Pisani, V., Buttarelli, F. R., Giovannelli, M., & Pontieri, F. E. (2007). Prodromal non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 3(1), 145–152.
7. Schrag, A. (2004). Psychiatric aspects of Parkinson's disease - An Update. *Journal of Neurology*, 251(7), 795–804. doi:10.1007/S00415-004-0483-3
8. Grover, S., Somaiya, M., Kumar & S. Avasthi, A. (2015). Psychiatric aspects of Parkinson's disease. *Journal of neurosciences in Rural Practice*.
9. Lieberman, A. (2006). Depression in Parkinson's disease - A review. *Acta Neurologica Scandinavica*. doi:10.1111/j.1600-0404.2006.00536.x
10. Damier, P., Hirsch, E. C., Agid, Y., & Graybiel, A. M. (1999). The substantia nigra of the human brain: II. Patterns of loss of dopamine-containing neurons in Parkinson's disease. *Brain*, 122(8), 1437–1448. doi:10.1093/brain/122.8.1437
11. Hornykiewicz, O. (1998). Biochemical aspects of Parkinson's disease. *Neurology*, 51(2 Suppl 2), S2–S9. doi:10.1212/WNL.51.2_Suppl_2.S2
12. Nestler, E. J., Barrot, M., DiLeone, R. J., Eisch, A. J., Gold, S. J., & Monteggia, L. M. (2002). Neurobiology of depression. *Neuron*. doi:10.1016/S0896-6273(02)00653-0
13. Huot, P., Johnston, T. H., Lewis, K. D., Koprach, J. B., Reyes, M. G., Fox, S. H., ... Brotchie, J. M. (2014). UWA-121, a mixed dopamine and serotonin re-uptake inhibitor, enhances L-DOPA anti-parkinsonian action without worsening dyskinesia

- or psychosis-like behaviours in the MPTP-lesioned common marmoset. *Neuropharmacology*, 82, 76–87. doi:10.1016/j.neuropharm.2014.01.012
14. Matsui, H., Nishinaka, K., Oda, M., Niikawa, H., Komatsu, K., Kubori, T., & Udaka, F. (2006). Depression in Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, 254(9), 1170–1173. doi:10.1007/s00415-006-0236-6
 15. Rylander, D., Parent, M., O-Sullivan, S. S., Dovero, S., Lees, A. J., Bezard, E., ... Cenci, M. A. (2010). Maladaptive plasticity of serotonin axon terminals in levodopa-induced dyskinesia. *Annals of Neurology*, 68(5), 619–628. doi:10.1002/ana.22097
 16. Remy, P., Doder, M., Lees, A., Turjanski, N., & Brooks, D. (2005). Depression in Parkinson's disease: Loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system. *Brain*, 128(6), 1314–1322. doi:10.1093/brain/awh445
 17. Politis, M., Wu, K., Loane, C., Turkheimer, F. E., Molloy, S., Brooks, D. J., & Piccini, P. (2010). Depressive symptoms in PD correlate with higher 5-HTT binding in raphe and limbic structures. *Neurology*, 75(21), 1920–1927. doi:10.1212/WNL.0b013e3181feb2ab
 18. www.movementsdisorders.org
 19. Liu, J., Dong, J., Wang, L., Su, Y., Yan, P., & Sun, S. (2013). Comparative Efficacy and Acceptability of Antidepressants in Parkinson's Disease: A Network Meta-Analysis. *PLoS ONE*, 8(10). doi:10.1371/journal.pone.0076651
 20. Antonini, A., Tesei, S., Zecchinelli, A., Barone, P., Gaspari, D., Canesi, M., ... Pezzoli, G. (2006). Randomized study of sertraline and low-dose amitriptyline in patients with Parkinson's disease and depression: effect on quality of life. *Mov Disord*. doi:10.1002/mds.20895
 21. Leentjens AF., Vreeling FW., Luijckx GJ., et al. (2003). SSRIs in the treatment of depression in Parkinson's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*.
 22. Wermuth, L., Sorensen, P. S., Timm, S., Christensen, B., Utzon, N. P., Boas, J., ... Bech, P. (1998). Depression in idiopathic Parkinson's disease treated with citalopram. A placebo-controlled trial. *Nordic Journal of Psychiatry*, 52, 163–169. doi:10.1080/08039489850139049
 23. Stamelou, M., de Silva, R., Arias-Carrión, O., Boura, E., Höllerhage, M., Oertel, W. H., ... Höglinger, G. U. (2010). Rational therapeutic approaches to progressive supranuclear palsy. *Brain : A Journal of Neurology*, 133(Pt 6), 1578–1590. doi:10.1093/brain/awq115
 24. Weintraub, D., Mavandadi, S., Mamikonyan, E., Siderowf, A. D., Duda, J. E., Hurtig, H. I., ... Stern, M. B. (2010). Atomoxetine for depression and other

neuropsychiatric symptoms in Parkinson disease. *Neurology*, 75(5), 448–455. doi:10.1212/WNL.0b013e3181ebdd79

25. Yasui, N., Sekiguchi, K., Hamaguchi, H., & Kanda, F. (2011). The effect of pramipexole on depressive symptoms in Parkinson's disease. *The Kobe Journal of Medical Sciences*, 56(5), E214–9. Retrieved from http://www.med.kobe-u.ac.jp/journal/contents/56/E214.pdf?origin=publication_detail
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21937869>
26. Schuurman, A. G., van den, A. M., Ensink, K. T., Metsemakers, J. F., Knottnerus, J. A., Leentjens, A. F., & Buntinx, F. (2002). Increased risk of Parkinson's disease after depression: a retrospective cohort study. *Neurology*, 58(0028-3878 (Print) LA - eng PT - Journal Article SB - AIM SB - IM), 1501–1504. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Citation&list_uids=12034786
27. Carta, M., Carlsson, T., Kirik, D., & Björklund, A. (2007). Dopamine released from 5-HT terminals is the cause of L-DOPA-induced dyskinesia in parkinsonian rats. *Brain*, 130(7), 1819–1833. doi:10.1093/brain/awm082
28. Fidalgo C., Ko WK., Tronci E., Li Q., Stancampiano R., Chuan Q., Bezard E., & Carta M. (2015). Effect of serotonin transporter blockade on L-DOPA-induced dyskinesia in animal models of Parkinson's disease. *Neuroscience*. 2015 Jul 9;298:389-96. doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.04.027. Epub 2015 Apr 20

10. AGRADECIMIENTOS

A mi tutor Álvaro Díaz por haberme ayudado en todo lo necesario en todo momento.

Al personal de la biblioteca de la facultad de medicina la Universidad de Cantabria y en concreto a Roberto Martín por haberme orientado y ayudado con la búsqueda bibliográfica.

