



---

---

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA**

**INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGIA**

**MANUEL VELASCO SUAREZ**

**SINTOMATOLOGÍA MOTORA INICIAL Y SU RELACIÓN CON DEPRESIÓN EN LA  
ENFERMEDAD DE PARKINSON IDIOPÁTICA**

**TESIS**

**PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA  
EN PSIQUIATRÍA**

**PRESENTA**

**DR. RAMIRO GILBERTO RUIZ GARCÍA**

**TUTOR DE TESIS**

**DRA. PATRICIA ROJAS CASTAÑEDA**



Ciudad de México, Agosto, 2016



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



---

**DR. PABLO LEON ORTIZ**  
**DIRECTOR DE ENSEÑANZA**

---

**DR. JESUS RAMIREZ BERMUDEZ**  
**PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE PSIQUIATRIA**

---

**DRA. PATRICIA ROJAS CASTAÑEDA**  
**TUTOR DE TESIS**

# **AGRADECIMIENTOS**

*A mis padres Juan Gilberto Ruiz González y Leticia García Tamez por el simple echo de haberme tocado como padres.*

*A mi esposa Lorena Ocegueda Pérez por el apoyo tanto emocional como técnico al momento de realizar este proyecto.*

*Al equipo involucrado en este proyecto, Dra. Patricia Rojas Castañeda, Dr. Ángel Alberto Ruiz Chow, Maestra en Ciencias Elizabeth Ruiz Sánchez, Psicóloga Myr Alcántara Flores, así como el resto del equipo del Laboratorio de Neurotoxicología del INNN.*

*Al equipo del Laboratorio Clínico de Enfermedades Neurodegenerativas, Dra. Mayela Rodríguez y Dr. Amín Cervantes por su ayuda con la captación de los pacientes así como con el análisis estadístico.*

*A mi maestro, Dr. Jesús Ramírez Bermúdez por darnos esas cátedras que no sólo inspiran a ser un mejor médico, sino que inspiran en un plano más filosófico y espiritual.*

*Este proyecto fue apoyado por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) FONDO SECTORIAL No. de registro 162087.*

*¡Gracias!*

ÍNDICE	págs.
<b>1. ANTECEDENTES</b> .....	<b>1</b>
1.1. Introducción.	
1.2. Depresión en la enfermedad de Parkinson idiopática.	
1.3 Fisiopatología de la depresión en la enfermedad de Parkinson idiopática.	
1.4 Lateralidad clínica inicial y la relación con depresión.	
1.5 Tipo de síntoma motor y su relación con depresión.	
<b>2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b> .....	<b>4</b>
<b>3. HIPÓTESIS</b> .....	<b>5</b>
<b>4. OBJETIVOS</b> .....	<b>5</b>
4.1 Objetivo principal.	
4.2 Objetivo secundario.	
<b>5. JUSTIFICACIÓN</b> .....	<b>5</b>
<b>6. METODOLOGÍA</b> .....	<b>5</b>
6.1 Área de estudio.	
6.2 Diseño.	
6.3 Población y muestra.	
6.4 Criterios de inclusión.	
6.5 Criterios de exclusión.	
6.6 Variables y métodos de evaluación.	
6.7 Procedimiento.	
6.8 Análisis estadístico.	
<b>7. CONSIDERACIONES ÉTICAS Y DE BIOSEGURIDAD</b> .....	<b>9</b>
<b>8. CONSIDERACIONES FINANCIERAS</b> .....	<b>9</b>
<b>9. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES</b> .....	<b>9</b>
<b>10. PLAN INDIVIDUAL DE ACTIVIDADES</b> .....	<b>10</b>
<b>11. RESULTADOS QUE SE PIENSAN OBTENER Y SU POSIBLE IMPACTO EN A INVESTIGACIÓN BIOMEDICA</b> .....	<b>10</b>

12. SATISFACCION DE UNA NECESIDAD DE SALUD CON EL DESARROLLO DE ESTE TRABAJO .....	10
13. APORTE DEL DESARROLLO DE ESTE TRABAJO A LA COMPRESIÓN, PREVENCIÓN, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LAS AFECCIONES DEL SISTEMA NERVIOSO .....	10
14. RESULTADOS .....	11
15. DISCUSIÓN .....	16
16. LIMITACIONES DEL ESTUDIO .....	17
17. CONCLUSIONES .....	18
18. REFERENCIAS .....	19

# **SINTOMATOLOGÍA MOTORA INICIAL Y SU RELACIÓN CON DEPRESIÓN EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON IDIOPÁTICA**

## **1. ANTECEDENTES**

### **1.1. Introducción**

La enfermedad de Parkinson Idiopática (EPI) afecta en la actualidad aproximadamente a 7.5 millones de personas en el mundo, se considera que el 2 % de los mayores de 65 años a nivel mundial padecen esta enfermedad<sup>(1)</sup> cifra que no debemos desestimar, tomando en cuenta que clásicamente es un padecimiento de población geriátrica y ésta población está incrementando. La depresión considerada parte del espectro de síntomas no motores, es un síndrome muy frecuente en pacientes con EPI<sup>(2)</sup>, se han discutido aspectos de lateralidad inicial de los síntomas motores en relación al desarrollo de este padecimiento neuropsiquiátrico<sup>(3)</sup>.

### **1.2. Depresión en la enfermedad de Parkinson idiopática**

Antes de describir la depresión asociada a EPI comentaremos algunos datos sobre la depresión unipolar primaria, ésta por sí sola es una enfermedad sumamente discapacitante, en aumento, se calcula que para el año 2030 será la primer causa por carga por enfermedad a nivel mundial<sup>(4)</sup> la tasa de prevalencia en los países desarrollados es del 19.2 %<sup>(5)</sup>.

Sí la depresión primaria representa un reto hoy en día debido al desconocimiento por parte del personal de salud de primer contacto sobre la terapéutica adecuada, mal apego farmacológico por parte de los pacientes o por un cuadro resistente a tratamiento<sup>(6)</sup>; la depresión en la EPI es un terreno aún más desconocido y por ende representa también un reto terapéutico. La depresión en la EPI es el síntoma neuropsiquiátrico (prevalencia aproximada del 30%) más común y el que disminuye en mayor medida la calidad de vida,

además, es más frecuente que la depresión se presente en la EPI que en la población sana<sup>(7)</sup>.

El problema de diagnosticar depresión en EPI radica en que hay algunos síntomas confusores como fatiga y apatía, además de que no se buscan intencionadamente los síntomas y respecto a los métodos de rastreo no se cuenta con herramientas formales, si bien están validadas algunas escalas clínicas como Hamilton de depresión, Montgomery-Asberg y Beck de depresión, estas fueron diseñadas exclusivamente para depresión unipolar. La prevalencia de depresión en EPI es variable según la literatura, con rangos desde el 33% al 65%<sup>(8,9,10)</sup>. Además debido a la falta de experiencia diagnóstica y terapéutica en este padecimiento, no todos los pacientes diagnosticados reciben un tratamiento antidepressivo, o al contrario, lo reciben sin cumplir criterios para depresión<sup>(11,12)</sup>.

Hay diferencias clínicas sutiles entre la depresión unipolar y la depresión asociada a EPI, la primera muestra mayor frecuencia de síntomas cognitivos, es más frecuente en mujeres y responde a cualquier terapia antidepressiva, en la depresión de la EPI los síntomas predominantes son somáticos, y dentro de los cognitivos es más frecuente la inatención, además la frecuencia en hombres y mujeres es similar<sup>(13)</sup>. Los factores de riesgo documentados para desarrollar un cuadro depresivo en la EPI son: padecer complicaciones motoras de la EPI, haber iniciado prematuramente con la EPI, mayor tiempo de evolución, mayor severidad de síntomas motores, progresión rápida de la enfermedad de Parkinson, así como antecedentes de depresión<sup>(14,15,16)</sup>.

### **1.3 Fisiopatología de la depresión en la enfermedad de Parkinson idiopática**

El mecanismo de la depresión en la EPI comparte factores químicos, neuroanatómicos y probablemente moleculares y genéticos con el trastorno

depresivo unipolar primario. Según Braak<sup>(17)</sup>, la EPI es una enfermedad neurodegenerativa con un progreso histopatológico de ventral a rostral y dorsal, por lo que en un inicio se afectan algunos núcleos del tallo como el locus coeruleus, principal núcleo productor de noradrenalina a nivel del sistema nervioso central<sup>(18)</sup> además de afección a núcleos del rafé productores de serotonina y núcleos dopaminérgicos en la región tegmental ventral del mesencéfalo, las proyecciones axonales hacia las regiones límbicas y corticales prefrontales de todos estos núcleos están involucrados en la génesis de los síntomas depresivos.

Respecto a las regiones neuroanatómicas afectadas, se ha descrito disminución del volumen del hipocampo y amígdala, además de incremento en el volumen de la corteza del cíngulo anterior<sup>(19)</sup>. En cuanto a los estudios de imagen funcional se ha documentado una disminución en la conectividad funcional de la región prefrontal dorsolateral izquierda así como el giro temporal superior derecho, además de un aumento de la conectividad funcional de la corteza del cíngulo posterior<sup>(20)</sup>.

#### **1.4 Lateralidad clínica inicial y la relación con depresión**

Las hipótesis sobre la lateralidad inicial de los síntomas motores en relación con los síntomas no motores ha sido estudiada principalmente en relación al deterioro cognitivo y es el único síndrome que ha tenido resultados consistentes<sup>(21,22,23)</sup> teniendo un mayor grado de deterioro cognitivo los pacientes con afección del lado derecho del cuerpo.

Los primeros estudios sobre el desarrollo de depresión en pacientes con disfunción frontal izquierda se realizaron en individuos que sufrían enfermedad vascular cerebral en la región mencionada<sup>(24)</sup>. Sin embargo hay escasos estudios y cierta controversia sobre esta relación de lateralidad con el riesgo del desarrollo de depresión en la EPI. Por una parte algunos autores proponen que

la depresión se relaciona mayormente con la afección motora del lado dominante, más que el predominio exclusivo de un lado <sup>(25)</sup> otros autores proponen que la depresión y la ansiedad se relacionan con el inicio de sintomatología en el lado derecho pero en relación solamente con la duración de la enfermedad, es decir en estos pacientes la prevalencia de depresión incrementa a medida que progresa la EPI <sup>(26)</sup>.

Otros autores proponen que la afección motora inicial del lado izquierdo es la que guarda mayor relación con el desarrollo de depresión y ansiedad<sup>(27)</sup>. En otro estudio encontraron menor riesgo de desarrollar depresión si el inicio era en el lado derecho, pero sólo cuando la variante motora era temblor<sup>(28)</sup>. No suficiente con estos resultados contradictorios hay estudios en los que no relacionan ningún lado<sup>(29)</sup>. Hasta el momento hay mayor evidencia, aunque insuficiente, de que la afección motora del lado derecho se relaciona en mayor medida con depresión<sup>(26,30,31,32,33)</sup>.

### **1.5 Tipo de síntoma motor y su relación con depresión**

Hay pocos estudios realizados sobre el tipo de síntoma motor en relación con depresión, algunos describen que los pacientes con temblor tienen menor riesgo de desarrollar depresión<sup>(28)</sup> y en general la variante rígido-bradicinética se asocia con mayor prevalencia de sintomatología neuropsiquiátrica<sup>(34,35,36)</sup> sobre todo alteraciones cognitivas.

## **2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

En la actualidad hay pocos estudios que exploren la relación de la sintomatología motora inicial con el riesgo de desarrollo o gravedad de depresión en los pacientes con EPI, además no hay estudios que exploren propositivamente este ámbito en población mexicana, por lo que en el estudio propuesto nos preguntamos cuál será la relación de los síntomas motores iniciales así como el tipo de síntoma motor con la depresión.

### **3. HIPÓTESIS**

Los pacientes mexicanos con EPI que comiencen con sintomatología motora del lado derecho, así como los que iniciaron con predominio rígido-bradikinético tendrán mayor prevalencia y severidad de depresión.

### **4. OBJETIVOS**

#### **4.1 Objetivo principal**

Identificar la relación de la depresión con el tipo de síntoma motor así como el lado afectado inicialmente en pacientes con EPI.

#### **4.2 Objetivo secundario**

Describir otras características (sociodemográficas y farmacológicas) asociadas en relación a la depresión.

### **5. JUSTIFICACIÓN**

Hasta el momento hay pocos estudios que analicen las relaciones descritas y estos a su vez con resultados contradictorios. Con este estudio aportaremos mayor evidencia al tema, con lo que se espera encontrar un factor de riesgo para el desarrollo de depresión en los paciente con EPI.

### **6. METODOLOGÍA**

#### **6.1 Área de estudio**

Se trata de un estudio de causalidad de investigación clínica.

#### **6.2 Diseño**

Se realizará un estudio observacional, transversal de casos y controles. A continuación se muestran en la Figura 1 las generalidades del diseño:



**Figura 1** Generalidades del diseño.

### **6.3 Población y muestra.**

Seleccionaremos a pacientes de raza mexicana según nuestros criterios de inclusión descritos posteriormente para conformar el total de la población estudiada. Respecto al tamaño de la muestra nos basaremos en la revisión bibliográfica, donde los estudios incluyen en promedio a 70 pacientes en total.

### **6.4 Criterios de inclusión.**

1. Pacientes que cumplan diagnóstico para Enfermedad de Parkinson idiopática según criterios del banco de cerebros del Reino Unido. <sup>(39)</sup>
2. Pacientes que cumplan con diagnóstico de depresión según criterios del DSM-IV TR.
3. Carta de aceptación de consentimiento informado.

### **6.5 Criterios de exclusión.**

1. Enfermedad de Parkinson Familiar y/o de inicio temprano.
2. Pacientes con antecedente o cuadros actuales de psicosis y/o demencia.
3. Pacientes que cuenten con algún otro diagnóstico neurológico y/o psiquiátrico. (excepto ansiedad)
4. No aceptación de consentimiento informado.

## 6.6 Variables y métodos de evaluación.

Definición conceptual:

- I. Escala Montgomery Asberg para depresión (MADRS) validada al español en población mexicana (10 ítems) <10 puntos indica ausencia de depresión.
- II. Escala de depresión geriátrica validada al español en población mexicana (GDS 15 ítems) menor ó igual a 5 puntos indica ausencia de depresión.
- III. Con tan sólo una de las escalas previas (MADRS ó GDS) que puntúe para depresión se tomará al paciente cómo deprimido.
- IV. Escala de cognición validada al español en población mexicana Mini Examen del Estado Mental (MMSE por sus siglas en inglés) de 30 puntos, se considerará anormal en los pacientes que obtengan menos de 23 puntos (mayores de 65 años) o menos de 27 puntos (igual ó menores de 65 años)

Definición operacional:

TIPO	VARIABLE	ESCALA	INSTRUMENTO
INDEPENDIENTE	Edad	Numérica	Entrevista
	Sexo	Nominal	Entrevista
	Escolaridad	Nominal	Entrevista
	Estado civil	Nominal	Entrevista
	Lateralidad manual	Nominal	Entrevista
	Años de evolución de E.P.	Numérica	Entrevista
	Lateralidad clínica inicial	Nominal	Entrevista
	Tipo de síntomas motores iniciales	Nominal	Entrevista
	Tiempo de evolución del cuadro depresivo (casos)	Numérica	Entrevista
	Estadio de la E.P. actual	Numérica	Estadio de H&Y

	Afección motora actual	Numérica	UPDRS parte III en "on"
	Tipo de tratamiento dopaminérgico	Nominal	Entrevista
	Tipo de tratamiento antidepresivo	Nominal	Entrevista
	Comorbilidades	Nominal	Entrevista
DEPENDIENTES	Severidad de Depresión	Numérica	Escala MADRS 20 ítems
	Severidad de Depresión	Numérica	Escala GDS 15 ítems
	Tamizaje para deterioro cognitivo	Numérica	MMSE 30 ítems

### 6.7 Procedimiento.

1. Selección de muestra del área de consulta externa del INNNMVS, el diagnóstico de Enfermedad de Parkinson será realizado por médicos especialistas en trastornos del movimiento, mismos que realizarán la escala UPDRS así como el reporte del estadio H&Y <sup>(40,41)</sup>
2. Firma de carta de consentimiento informado. Evaluación psiquiátrica. Entrevista clínica (interrogaremos criterios para episodio psicótico, episodio depresivo, demencia y sintomatología ansiosa con criterios de DSM IV-TR) aplicación de escalas MADRS, GDS y MMSE.
3. Se capturarán los datos faltantes (estadio H&Y, UPDRS motor, tratamiento farmacológico dopaminérgico y comorbilidades) del expediente clínico.
4. En el caso de la escala UPDRS motor y el estadio H&Y se documentarán los más próximos a la valoración psiquiátrica. (con rango de un mes antes a un mes después de la misma)

### 6.8 Análisis estadístico.

Para el análisis estadístico de los datos se utilizará el programa SPSS versión 21.0 para Macintosh.

Se realizará estadística descriptiva en términos de frecuencia para variables nominales y numéricas de manera independiente para casos y para controles. Posteriormente analizaremos las variables nominales de manera conjunta (casos y controles) con el método de tablas cruzadas utilizando chi cuadrada para obtener el valor de p. A la vez analizaremos las variables numéricas de nuestros dos grupos con el método de t de student para muestras independientes.

## **7. CONSIDERACIONES ÉTICAS Y DE BIOSEGURIDAD**

Debido a la naturaleza del estudio, no hay intervención terapéutica alguna, sólo se obtendrán datos que permanecerán en estricta confidencialidad con fines de investigación. Los pacientes que no deseen participar en el estudio no tendrán repercusiones en la atención que reciben en este instituto. Todos los procedimientos estarán apegados a lo estipulado en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. “Título segundo, capítulo I, artículo 17: fracción II: Investigación con riesgo mayor que el mínimo”, los consensos de la Declaración de Helsinki (Seúl, Corea 2008) y el Consejo para las Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS), Guías Éticas Internacionales.

## **8. CONSIDERACIONES FINANCIERAS**

Este proyecto fue apoyado por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) FONDO SECTORIAL No de registro 162087.

## **9. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES**

Se realizará la captura de pacientes desde Enero del 2015 hasta Junio del 2016, el mismo día que se capta se realiza la valoración clínica.

## **10. PLAN INDIVIDUAL DE ACTIVIDADES**

En consenso con las clínicas de trastornos del movimiento y neuropsiquiatría se reclutarán los pacientes y serán evaluados inmediatamente según las fechas del cronograma de actividades.

## **11. RESULTADOS QUE SE PIENSAN OBTENER Y SU POSIBLE IMPACTO EN LA INVESTIGACIÓN BIOMEDICA**

Con la realización de este estudio esperamos encontrar factores de riesgo asociados a depresión en los pacientes con EPI, esto puede abrir líneas de investigación con estudios de seguimiento como cohortes sobre el desenlace neuropsiquiátrico de los pacientes según su tipo y lateralidad de sintomatología motora inicial.

## **12. SATISFACCION DE UNA NECESIDAD DE SALUD CON EL DESARROLLO DE ESTE TRABAJO**

En México alrededor del 33% de los pacientes con EPI padecen depresión, esto se traduce a menor calidad de vida, evolución más deteriorante de la enfermedad de base y mayor progreso a un cuadro de deterioro cognitivo/demencia, por lo que una monitorización dirigida hacia los pacientes en mayor riesgo de desarrollo de depresión ayudará a la detección y el tratamiento oportuno.

## **13. APORTE DEL DESARROLLO DE ESTE TRABAJO A LA COMPRESIÓN, PREVENCIÓN, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LAS AFECCIONES DEL SISTEMA NERVIOSO**

Los datos que esperamos obtener con este estudio por un lado ayudarían a confirmar las hipótesis de afección al lóbulo frontal izquierdo de la fisiopatología de la depresión secundaria, además de monitorizar a los pacientes que cuenten con más factores de riesgo para desarrollo de depresión y tratarlos

oportunamente, a su vez desarrollar estrategias de prevención en los pacientes con alto riesgo.

#### **14. RESULTADOS**

En cuanto a los controles, incluimos a 60 sujetos de los cuales 36 (60.0%) eran hombres, 30 (50.0%) tenían educación básica y 24 (40.0%) educación técnico-profesional, 59 sujetos (98.3%) tenían lateralidad manual diestra y 1 sujeto era zurdo, 34 (56.7%) eran casados. (Tabla 1)

Respecto a la lateralidad clínica motora inicial de la EPI 31 controles (51.7%) iniciaron del lado derecho y 29 (48.3%) tuvieron un comienzo del lado izquierdo. En cuanto a la variante clínica motora inicial de la EPI 40 controles (66.7%) comenzaron con temblor, 18 (30.0%) con variante rígido bradicinética y 2 (3.3%) con variante mixta.(Tabla 2)

El promedio de edad de los controles fue de 61.28 años con un rango de 43-85 años, respecto al inicio de la EPI la edad promedio fue de 55.5 con un rango de edad de 40-83 años. La edad promedio en cuanto a los años de evolución de la EPI fue de 5 años con un rango de 0.5 – 21 años.

En cuanto a las escalas empleadas se obtuvo un promedio en MADRS de 2.9 con un rango de 0 a 9 puntos, GDS promedio de 1.39 con un rango de 0 a 4 puntos, UPDRS parte III con promedio de 21.7 con un rango de 4 – 45.5, en cuanto al MMSE el promedio fue de 27.93, con un rango de 22 – 30 puntos El promedio del estadio H&Y fue 2.14 con un rango de 0-3. (Tabla 3)

Se incluyeron a 67 casos, de los cuales 36 eran hombres (53.7%) la mayoría tenían educación básica (67.2%) y eran casados (61.2%) El 100% de los casos tenía lateralidad manual diestra. (Tabla 1)

Respecto a la lateralidad clínica motora inicial en EPI 42 casos (62.7%) tuvieron un inicio del lado derecho, 24 casos (35.8%) iniciaron del lado izquierdo y 1 (1.5%) describen un inicio bilateral. En cuanto a la variante clínica motora inicial en la EPI 44 casos (65.7%) iniciaron con temblor, 17 casos (25.4%) con variante rígido bradicinética y 6 casos (9.0%) con una variante mixta. (Tabla 2) El promedio de edad fue de 61.46 años con un rango de 44-79 años el promedio de edad de inicio de la EPI fue 53.6 años con un rango de 39-74 años en cuanto a los años de evolución de EPI el promedio de tiempo fue de 2 años con un rango de 0.5 a 20 años. El promedio de edad del inicio del cuadro depresivo fue de 56 años con un rango de 41 a 79 años y el tiempo de evolución del cuadro depresivo al momento de la valoración (detección del mismo) fue de 12 meses con un rango de 1 a 144 meses.

El tipo de fármaco antidepresivo que se inició con más frecuencia fue el grupo de los ISRS (70.1%) seguido de Duales (14.9%) y tricíclicos (9%) un 6% de los casos continuó sin manejo farmacológico antidepresivo.

Respecto a las escalas clínicas utilizadas se obtuvo un promedio de puntaje en MADRS de 18.75 con un rango de 9 a 36 puntos, GDS con promedio de 7.37 con un rango de 0 a 21 puntos, UPDRS parte III con promedio de 25.44, con un rango de 8 a 83 puntos, estadio H&Y con promedio de 2.48 y un rango de 1 a 5 puntos y MMSE con promedio de 26.88, con un rango de 17 a 30 puntos (Tabla 3).

**Tabla 1. Se muestran los datos sociodemográficos de los casos y los controles.**

Datos sociodemográficos		
	EPI + depresión (casos)	EPI sin depresión (controles)
N total, % total (N hombres, % hombres)	67, 100% (36, 53.7%)	60, 100% (36, 60% )
Edad promedio (rango) en años	61.46 (44-79)	61.28 (43-85)
Estado civil casado. N (%)	41(61.2%)	34 (56.7%)
*Educación Básica N(%)	45 (67.2%)	30 (50%)
*Educación Técnico-Profesional. N(%)	15 (22.4%)	24 (40%)
Lateralidad manual diestra N(%)	67 (100%)	59 (98.3%)

\*Para el análisis dividimos la escolaridad en analfabeta, educación básica ( 1 – 9 años) educación técnico – profesional (10 – 17 años ) y en posgrado (18 o más años de educación)

**Tabla 2. Se muestran los resultados descriptivos de los datos clínicos de los casos y los controles.**

Datos clínicos		
	Casos (EPI + depresión)	Controles (EPI sin depresión)
Lateralidad clínica inicial derecha. N (%)	42(62.7%)	31 (51.7%)
Variante clínica inicial tipo temblor. N(%)	44(65.7%)	40(66.7%)
Edad promedio del inicio de EPI en años (rango)	53.6(39-74)	55.5 (40 – 83)
Promedio de los años de evolución de EPI (rango)	2 (0.5-20)	5 (0.5 – 21)
Promedio de edad del inicio del cuadro depresivo (rango)	56 (41 – 79)	–
Promedio del tiempo de evolución del cuadro depresivo en meses (rango)	12 (1 -144)	–

**Tabla 3. Se muestran los promedios de las puntuaciones de las escalas clínicas utilizadas.**

Puntuación de Escalas Clínicas		
	EPI + Depresión (casos)	EP sin Depresión (controles)
Puntuación MADRS promedio (rango)	18.75 (9-36)	2.9 (0-9)
Puntuación GDS, promedio (rango)	7.37 (0-21)	1.39 (0-4)
UPDRS III, promedio (rango)	25.44 (8 - 83)	21.7(4-45.5)
H&Y, promedio (rango)	2.48 (1 – 5)	2.14 (0 - 3)
*MMSE, promedio (rango)	26.88 (17 – 30)	27.93 (22-30)

\* Algunos pacientes puntuaron para demencia sin embargo esto se debió a limitantes físicas que impedían realizar correctamente el examen. Ninguno cumplió con criterios clínicos para Demencia.

El resultado del inicio de lateralidad en relación con depresión no tuvo significancia estadística ( $p:0.253$ ). Respecto a la variante clínica inicial (Temblor vs Rígido bradicinética) en relación con la depresión obtuvimos un valor de  $p: 0.399$  lo que, por lo menos en este estudio nos indica que no hay relación de la variante clínica inicial con la prevalencia de depresión. (Tabla 4)

**Tabla 4. Se plasma la lateralidad clínica inicial, actual (UPDRS) y la variante clínica en relación con depresión, aunque se observa una tendencia en la lateralidad inicial de predominio derecho en los casos, ninguna variable tuvo significancia estadística.**

Lateralidad clínica inicial, variante clínica y predominio de lado en UPDRS en relación con depresión.				
Variable	Característica	EPI + depresión (casos) N (%)	EPI sin depresión (control) N (%)	Valor de p
Lateralidad clínica	Derecho	42(62.7%)	31 (51.7%)	0.253
	Izquierdo	24 (35.8%)	29 (48.3 %)	
	Bilateral	1 (1.5%)	0 (0 %)	
Variante clínica	Temblor	44 (65.7 %)	40 (66.7 %)	0.399
	Rígido-Bradiciónético	17 (25.4 %)	18 (30 %)	
	Mixto	6 (22.2 %)	2 (3.3 %)1600	
* Predominio de lado en UPDRS III en "on"	Derecho	25 (54.3 %)	16 (35.6 %)	0.274
	Izquierdo	21 (45.7 %)290	29 (64.4 %)	

\* No obtuvimos una valoración reciente según nuestros criterios en 17 pacientes por lo que no se incluyeron en éste análisis. Los porcentajes plasmados en este ítem se realizaron sin tomar en cuenta a estos 17 pacientes.

En cuanto al sexo no hubo diferencia estadísticamente significativa ( $p: 0.477$ ) entre los pacientes deprimidos y no deprimidos. Aunque hay cierta tendencia en los controles a tener mayor escolaridad pero no fue estadísticamente significativo en la relación nivel de escolaridad-depresión ( $p:0.183$ ). No encontramos relación entre el estado civil y depresión ( $p:0.122$ ).

Así cómo no encontramos relación estadísticamente significativa entre el lado afectado inicialmente y depresión, tampoco la hubo entre el lado mayormente afectado al momento de la valoración medida mediante UPDRS III y depresión (p:0.274).

Respecto al uso de pramipexol no encontramos diferencia estadísticamente significativa (p:0.403) esto no traduce que el pramipexol no tenga efecto antidepresivo, debido a que en nuestro estudio 34 controles (56.6%) y 33 casos (49.25 %) estaban recibiendo pramipexol como parte del tratamiento para los síntomas motores.

No encontramos relación significativa (p: 0.245) entre el tipo de tratamiento dopaminérgico (Levodopa, Agonista dopaminérgico, IMAO o alguna combinación de estos) y depresión.

La media de edad entre los dos grupos fue muy similar y es esperable que no encontremos relación de la edad con depresión en algún grupo en particular. (p:0.913) Aunque hubo diferencia respecto a los años de evolución de la EPI entre ambos grupos, esta diferencia no tuvo potencia estadística (p: 0.095).

La diferencia del estadio H&Y (medias de 2.48 para casos y 2.14 para controles) tuvo significancia estadística en relación con la depresión con un p value: 0.006, lo que comprueba las descripciones del estadio avanzado de la enfermedad con mayor riesgo de depresión. (Tabla 5)

**Tabla 5. Se muestran los promedios de los puntajes del estadio H&Y y la escala MMSE entre casos y controles, donde observamos significancia estadística entre los dos grupos.**

Puntajes del estadio H&Y y MMSE en relación a con depresión				
	Estadio H & Y (Promedio)	Valor de P	MMSE (Promedio)	Valor de P
Casos	2.48	0.006	26.88	0.005
Controles	2.14		27.93	

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre el puntaje de la parte III de la escala UPDRS entre los deprimidos y no deprimidos p value: 0.124.

A pesar de que en nuestro reclutamiento excluimos a pacientes con deterioro cognitivo por criterios clínicos y por corte de escala MMSE, encontramos diferencia estadísticamente significativa (p value:0.005) entre los pacientes con y sin depresión.

## **15. DISCUSIÓN**

La relación de la lateralidad y el tipo clínico de los síntomas motores en la EPI se ha relacionado claramente con algunos síntomas no motores como el deterioro cognitivo (más prevalente en pacientes con afección motora derecha y/o variante rígido-bradicinética) y las alucinaciones<sup>(10,37,38)</sup>. Sin embargo en el terreno de la depresión, fuera de la severidad y las complicaciones motoras farmacológicas<sup>(14,15,16)</sup>, aún no hay una relación clara sobre su asociación con las características del cuadro motor.

En nuestra hipótesis inicial argumentábamos que habría una relación del inicio motor derecho con mayor prevalencia de depresión, esto basados en los estudios que realizó Robinson en los pacientes con EVC frontal izquierdo<sup>(24)</sup>. Además en la literatura son más los estudios que han encontrado dicha relación de lateralidad en la EPI<sup>(26,30,31,32)</sup> contra los que proponen que hay mayor relación del lado izquierdo o inclusive que no hay relación<sup>(27,29)</sup>.

En nuestro caso los resultados que encontramos no muestran relación alguna entre la lateralidad inicial y actual (medido con UPDRS motor en “on” al momento de la valoración) con la prevalencia de depresión, dentro de los argumentos a favor de nuestros resultados fue la muestra que obtuvimos (superior a la mayoría de los estudios que han explorado este tema).

El otro punto de nuestra hipótesis era la relación del inicio variante rígido-bradikinético con mayor riesgo de padecer depresión, esta variante se ha asociado al desarrollo de deterioro cognitivo<sup>(10,37)</sup> sin embargo respecto al riesgo de padecer depresión no hay hasta el momento alguna publicación, con los resultados obtenidos en este estudio tampoco encontramos relación.

La diferencia en el estadio H&Y entre los casos y los controles fue estadísticamente significativa, lo que podría reproducir el dato de que ha mayor progreso de la enfermedad hay mayor riesgo de depresión<sup>(14,15)</sup>.

A pesar de que en nuestro reclutamiento excluimos a pacientes con deterioro cognitivo, tanto por criterios clínicos, cómo por corte en escala MMSE, encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los casos y los controles, algo que sería esperable si recordamos que la depresión afecta la cognición, además que en el grupo de casos la escolaridad fue inferior a la de los controles.

En cuanto a los resultados de las características sociodemográficas, encontramos datos reproducibles con la literatura como la prevalencia similar de depresión entre hombres y mujeres con EPI.

## **16. LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

Dentro de las limitaciones de nuestro estudio fue que se trató de un estudio transversal (al igual que el resto de los estudios que han analizado propositivamente este tema) por lo que lo ideal sería diseñar un estudio de seguimiento cómo una cohorte, tomando en cuenta que un gran número de pacientes con deterioro cognitivo tienen antecedente de depresión, a su vez el deterioro cognitivo tiene una relación que ha sido reproducible en varios estudios con afección motora del lado derecho. Por lo que en los estudios en los que ha habido relación con depresión y afección del lado derecho sería

interesante dar seguimiento y observar cuantos de estos pacientes finalizan con deterioro cognitivo.

El tamaño de la muestra podríamos considerarlo también como una limitación. Otro punto en contra es que la mayoría de los pacientes que estudiamos (excepto 1) tenían lateralidad manual derecha, lo que nos sesga en nuestras mediciones si tomamos en cuenta la hipótesis de que la depresión en la EPI se relaciona más con el lado dominante afectado.

Además no se exploró la ancestría mexicana con marcadores genéticos, lo que hubiera sido conveniente debido a la asociación de estos con distintos factores de riesgo en la génesis de depresión.

## **17. CONCLUSIONES**

Con estos datos podemos concluir que por lo menos en este estudio no hay una relación entre la lateralidad inicial, actual, así como el tipo de síntoma motor y la prevalencia de depresión. Esto no quiere decir que la hipótesis sobre la relación de la lateralidad y tipo de síntoma motor con depresión quede refutada, aún hay poca evidencia, debido a la escases de estudios al respecto. Por otro lado, podríamos pensar en que las inconsistencias en los resultados obtenidos en la literatura nos orienten a que la depresión sigue siendo una entidad multifactorial.

## 18. REFERENCIAS

1. Pringsheim T<sup>1</sup>, Jette N, Frolkis A, Steeves TD. The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord*. 2014 Nov;29.
2. Daniel Weintraub, MD<sup>1,2,\*</sup> and David J. Burn, MD<sup>3,4</sup> Parkinson's Disease: The Quintessential Neuropsychiatric Disorder. *Mov Disord*. 2011 May ; 26(6): 1022–1031.
3. Paul S. Foster, Valeria Drago, Gregory P. Crucian, William K. Sullivan, Robert D. Rhodes, Brian V. Shenal, Barry Skoblar, Frank M. Skidmore, Kenneth M. Heilman. Anxiety and depression severity are related to right but not left onset Parkinson's disease duration. *Journal of the Neurological Sciences* 305 (2011) 131–135.
4. Kessler RC, Berglund P, Demler O, et al. for the National Comorbidity Survey Replication. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA*. 2003; 289:3095–3105.
5. The epidemiology of depression and the evolution of treatment. Hirschfeld RM. *J Clin Psychiatry*. 2012;73 Suppl 1:5-9. doi: 10.4088/JCP.11096su1c.01. Review. PMID: 22951236 [PubMed - indexed for MEDLINE].
6. Heinze G, Camacho PV. (2010). *Guía clínica para el Manejo de la Depresión*. Ed. S Berenzon, J Del Bos- que, J Alfaro, ME Medina-Mora. México: Instituto Nacional de Psiquiatría.

7. Jones CA<sup>1</sup>, Pohar SL, Patten SB. Major depression and health-related quality of life in Parkinson's disease. *Gen Hosp Psychiatry*. 2009 Jul-Aug;31(4):334-40. doi: 10.1016/j.genhosppsy.2009.03.009. Epub 2009 May 2.
8. Reijnders JS et al. A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008;23:183-9
9. Rodríguez-Violante M, et al. Prevalence of non-motor dysfunction among Parkinson's disease patients from a tertiary referral center in Mexico City. *Clin Neurol Neurosurg* 2010;112:883-5.
10. Rodríguez-Violante M, et al. Relación entre el tipo y lado de inicio de la sintomatología motora con la frecuencia de síntomas no motores en la enfermedad de Parkinson. *Neurología* 2011; 26:319-24.
11. Van der Hoek TC et al. Prevalence of depression in Parkinson's disease: effects of disease stage, motor subtype and gender. *J Neurol Sci* 2011; 310:220-4
12. Vanderheyden JE, Gonce M, Bourgeois P, Cras P, De Nayer AR, Flamez A, et al. Epidemiology of major depression in Belgian parkinsonian patients. *Acta Neurol Belg* 2010;110:148-56.
13. Flavio Henrique de Rezende Costa<sup>1</sup>, Ana Lucia Zuma Rosso<sup>2</sup>, Henryk Maultasch<sup>3</sup>, Denise Hack Nicaretta<sup>4</sup>, Maurice Borges Vincent<sup>5</sup>, Depression in Parkinson's disease: diagnosis and treatment, *Arq Neuropsiquiatr* 2012;70(8):617-620
14. Dissanayaka NN et al. Assessment methods and factors associated with depression in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2011; 310: 208-10.

15. Brown R, Jahanshahi M. Depression in Parkinson's disease: a psychosocial viewpoint. *Adv Neurol* 1995;65:61–84.
16. Farabaugh AH et al. Assessing depression and factors possibly associated with depression during the course of Parkinson's disease. *Ann Clin Psychiatry* 2011;23:171-7.
17. Heiko Braak · Estifanos Ghebremedhin · Udo Rüb · Hansjürgen Bratzke · Kelly Del Tredici. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res* (2004) 318: 121–134.
18. Del Tredici K, Braak H. Dysfunction of the locus coeruleus-norepinephrine system and related circuitry in Parkinson's disease-related dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84:774-783.
19. Tom J. van Mierlo,<sup>1†\*</sup> Chin Chung,<sup>1†</sup> Elisabeth M. Foncke,<sup>1</sup> Henk W. Berendse,<sup>1,2</sup> and Odile A. van den Heuvel<sup>2,3,4</sup> Depressive Symptoms in Parkinson's Disease Are Related to Decreased Hippocampus and Amygdala Volume . *Movement Disorders*, Vol. 30, No. 2, 2015
20. Yuting Lou, MD,<sup>1†</sup> Peiyu Huang, PhD,<sup>2†</sup> Dan Li, MD,<sup>1,3</sup> Zhidong Cen, MD,<sup>1,4</sup> Bo Wang, MD,<sup>1</sup> Jixiang Gao, MD,<sup>1</sup> Min Xuan, MD,<sup>2</sup> Hualiang Yu, MD,<sup>5</sup> Minming Zhang, PhD,<sup>2</sup> and Wei Luo, MD, PhD<sup>1\*</sup> Altered Brain Network Centrality in Depressed Parkinson's Disease Patients . *Movement Disorders*, Vol. 00, No. 00, 2015 .

21. Drago V, Foster PS, Skidmore FM, Heilman KM. Creativity in Parkinson's disease as a function of right versus left hemivbody onset. *J Neurol Sci.* 2009;276:179—83.
22. Cooper CA, Mikos AE, Wood MF, Kirsch-Darrow L, Jacobson CE, Okun MS, et al. Does laterality of motor impairment tell us something about cognition in Parkinson disease? *Parkinsonism Relat Disord.* 2009;15:315-7.
23. Cheesman AL, Barker RA, Lewis SJ, Robbins TW, Owen AM, Brooks DJ. Lateralisation of striatal function: evidence from 18F-dopa PET in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005;76:1204-10.
24. Shimoda K, Robinson RG. The relationship between poststroke depression and lesion location in long-term follow-up. *Biol Psychiatry* 1999;45:187–92.
25. Serrano-Dueñas M. Enfermedad de Parkinson, hemicuerpo afectado y depresión. *Rev Neurol.* 2000;31:1109-12.
26. Paul S. Foster et.al. Anxiety and depression severity are related to right but not left onset Parkinson's disease duration. *Journal of the Neurological Sciences* 305 (2011) 131–135.
27. Fleminger S. Left-sided Parkinson's disease is associated with greater anxiety and depression. *Psychol Med* 1991;21:629-38.
28. Richard B. Dewey Jr, MD et.al. Motor Symptoms at Onset of Parkinson Disease and Risk for Cognitive Impairment and Depression. *Cogn Behav Neurol.* 2012 September ; 25(3): 115-120.

29. St Clair J, Borod JC, Sliwinski M, et al. Cognitive and affective functioning in Parkinson's disease patients with lateralized motor signs. *J Clin Exp Neuropsychol*. 1998; 20:320–327.
30. Leentjens AFG, Lousberg R, Verhey FRJ. Markers for depression in Parkinson's disease. *Acta Psychiatr Scand* 2002;106:196–201.
31. Rajput AH, Pahwa R, Pahwa P, Rajput A. Prognostic significance of the onset mode in parkinsonism. *Neurology* 1993;43:829-30.
32. Shulman LM, Taback RL, Rabinstein AA, Weiner WJ. Non-recognition of depression and other non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2002;8:193–7.
33. Tatsch K, Schwarz J, Mozley PD, Linke R, Pogarell O, Oertel WH, et al. Relationship between clinical features of Parkinson's disease and presynaptic dopamine transporter binding assessed with [<sup>123</sup>I]IPT and single-photon emission tomography. *Eur J Nucl Med* 1997;24:415–21.
34. Hershey LA, Feldman BJ, Kim KY, et al. Tremor at onset. Predictor of cognitive and motor outcome in Parkinson's disease? *Arch Neurol* 1991; 48:1049.
35. Rajput AH, Voll A, Rajput ML, et al. Course in Parkinson disease subtypes: A 39-year clinicopathologic study. *Neurology* 2009; 73:206.
36. Williams-Gray CH, Mason SL, Evans JR, et al. The CamPaIGN study of Parkinson's disease: 10-year outlook in an incident population-based cohort. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84:1258.

37. Christian R. Baumann, MD,<sup>1\*</sup> Ulrike Held, PhD,<sup>2</sup> Philipp O. Valko, MD,<sup>1</sup> Miriam Wienecke, MD,<sup>1</sup> and Daniel Waldvogel, MD. Body Side and Predominant Motor Features at the Onset of Parkinson's Disease Are Linked to Motor and Nonmotor Progression. *Movement Disorders*, Vol. 29, No. 2, 2014.
38. Esther Cubo,<sup>1\*</sup> Pablo Martinez Mart ´ın,<sup>2</sup> Jesus A. Martin-Gonzalez,<sup>3</sup> Carmen Rodr ´ıguez-Bla ´zquez,<sup>2</sup> and Jaime Kulisevsky,<sup>4</sup> ELEP Group Members. Motor Laterality Asymmetry and Nonmotor Symptoms in Parkinson's Disease. *Movement Disorders*, Vol. 25, No. 1, 2010.
39. Andrew J Hughes, Susan E Daniel, Linda Kilford, Andrew J Lees. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1992;55:181-184.
40. (Fahn S, Elton R, Members of the UPDRS Development Committee. In: Fahn S, Marsden CD, Calne DB, Goldstein M. Eds. *Recent developments in Parkinson's disease*, Florham Park, NJ. Macmillan Health Care Information 1987;(2)153- 163:293-304
41. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 1967; 17:427-