



Revista del Hospital Psiquiátrico de La Habana



Volumen 23 | Año 2026 | Publicación continua
ISSN: 0138-7103 | RNPS: 2030

Conferencia

El complicado proceso neurobiológico de la depresión en la enfermedad de Parkinson

The Complex Neurobiological Process of Depression in Parkinson's Disease

Salvador González Pal ¹  

¹Director ejecutivo Revista del Hospital Psiquiátrico de la Habana. La Habana. Cuba

Recibido: 10/01/2026
Aceptado: 15/02/2026

Resumen

Introducción: En la enfermedad de Parkinson, la depresión es un síntoma no motor frecuente que compromete sustancialmente la calidad de vida.

Objetivo: Describir el proceso neurobiológico de la depresión en la EP.

Desarrollo: La depresión se presenta con una media aproximada del 38% en la EP, mientras que en un 25% aparece antes de los síntomas motores.

En esta enfermedad hay afectación progresiva de la dopamina, originada por la muerte de las neuronas que producen este neurotransmisor, que conduce a un desequilibrio de los neurotransmisores serotoninérgicos y noradrenérgicos, e intensifica el proceso degenerativo y empeora los síntomas motores y no motores de la enfermedad.

La EP, como todo proceso degenerativo se acompaña de una inflamación sistémica crónica y un proceso inmunitario, asociado al estrés oxidativo, mediante un mecanismo complicado de retroalimentación, que intensifica la muerte de las neuronas dopaminérgica, y la afectación de las vías serotoninérgica y noradrenérgicas que empeora los síntomas de la enfermedad.

Existe un proceso neuroinmune, una afectación y/o disfunción del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal con aumento del cortisol, que incrementa la enfermedad. Además, la influencia de determinados factores genéticos puede aumentar los síntomas motores y no motores de forma individual o ambos de forma similar.

Consideraciones finales: El complicado proceso neurobiológico de la EP, conlleva a lesiones atroficas corticales en determinadas áreas del cerebro, como los núcleos basales, y alcanza zonas de la corteza cerebral, en áreas fronto – temporales.

Palabras claves: depresión; neurotransmisores; enfermedad de Parkinson; muerte neuronal

Abstract

Introduction: In Parkinson's disease (PD), depression is a non-motor symptom that appears in those subjects who suffer from it, and substantially compromises their quality of life.

Objective: Describe the neurobiological process of depression in PD.

Development: The approximate average rate of depression in PD is 38%, whereas in 25% of cases, it appears before the motor symptoms.

There is a progressive impairment of dopamine in this disease, caused by the death of the neurons that produce this neurotransmitter, which leads to an imbalance of serotonergic and noradrenergic neurotransmitters, intensifies the degenerative process, and worsens the motor and non-motor symptoms of the disease.

Parkinson's disease, like all degenerative processes, is accompanied by chronic systemic inflammation and an immune process associated with oxidative stress through

a complex feedback mechanism that intensifies the death of dopaminergic neurons, and affects the serotonergic and noradrenergic system, which worsens the symptoms of the disease.

There is a neuroimmune process, an impairment and/or dysfunction of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis with increased cortisol that exacerbates the disease. Furthermore, the influence of certain genetic factors may increase motor and non-motor symptoms, individually or both in a similar way.

Final considerations: The complex neurobiological process of PD leads to atrophic cortical lesions in certain parts of the brain, such as the basal ganglia, and reaches areas of the cerebral cortex, in the fronto- temporal region.

Keywords: depression; neurotransmitters; Parkinson's disease; neuronal death.

Introducción

La depresión, suele aparecer en un grupo de enfermedades neurológicas, como las epilepsias,^(1,2) la enfermedad de Alzheimer^(3,4) y la enfermedad de Parkinson,⁽⁵⁻⁷⁾ y tienen su bases en un grupo de factores neurobiológicos, psicológicos y sociales. La depresión en este grupo de enfermedades puede incluso preceder a los llamados síntomas esenciales de las mismas, así como empeorar su cuadro clínico, lo que incluye un impacto negativo en la calidad de vida, por el incremento del deterioro cognitivo y la discapacidad funcional.

En el caso de la enfermedad de Parkinson (EP), la depresión se presenta aproximadamente entre un 25 y un 50 % de esta población, con una media aproximada del 38%,^(5,8,9) además, es un síntoma no motor de esta y la condición neuropsiquiátrica más frecuente, que compromete la calidad de vida de esos enfermos, en una relación proporcionalmente inversa que, al aumento del grado de la depresión, hay menor calidad de vida de los que tienen EP, lo que hace necesario instaurar un tratamiento para mejorar el cuadro neuropsiquiátrico asociado en estos.^(10,11) Se considera que el 58 % de los que tienen EP y depresión la presentan de forma moderada y/o grave, con el consecuente deterioro de la calidad de vida de los que la sufren.⁽¹¹⁾

Aunque, la atención de la depresión es un factor importante, que afecta la calidad de vida en la EP, no debemos dirigirnos solo a tratar esta, lo correcto es atender además otros aspectos fundamentales de esta condición, como son los síntomas motores y la rehabilitación física.

La fisiopatología de la depresión asociada a la EP, es un proceso complejo y multifactorial que incluye la disfunción de los sistemas de los neurotransmisores dopaminérgicos, serotoninérgicos y noradrenérgicos, así como, las alteraciones de las redes cortico-límbicas, estriado-talámico-prefrontales y medio temporales-límbicas, que están bajo la influencia de un pobre flujo de oxígeno, lo que provoca que se interrumpan las conexiones del circuito

emocional en las diferentes áreas del cerebro, con el estado de ánimo y el funcionamiento motor.⁽¹²⁾

Los principales factores causales que influyen en esta condición son: la neuroinflamación; la desregulación neuroinmune; las hormonas del estrés; los factores neurotróficos; la genética y los tóxicos o metabólicos entre otros, que pudieran estar relacionados con la depresión en la enfermedad de Parkinson.⁽¹³⁾

Objetivo: Describir el proceso neurobiológico de la depresión en la EP

Desarrollo

Prevalencia de la depresión en la EP

Cong y col,⁽⁸⁾ realizaron un metaanálisis de 129 estudios, con una población de 38,304 sujetos de 28 países y encontraron una prevalencia de un 38 % para la asociación de depresión en la EP, además, describieron un grupo de factores predisponentes como: el inicio de síntomas motores de la EP a edades más tempranas de la vida; los enfermos tenían un nivel educativo más bajo; la duración de la enfermedad era más prolongada; los resultados de la evaluación mediante Escala Unificada de Calificación de la Enfermedad de Parkinson, Parte III (UPDRS-III) eran más elevados; la prevalencia en las mujeres era mayor; en los que tenían una mutación GBA1, que clínicamente tenían, congelación de la marcha (del inglés FOG), apatía, ansiedad y fatiga⁽⁸⁾

En otros estudios epidemiológicos, se destaca que la depresión puede aparecer en el 25 % de los sujetos, antes de que se evidencien los síntomas motores.⁽⁵⁾

La depresión, antes y/o durante la EP afecta considerablemente la calidad de vida de los que la padecen, debido al empeoramiento del cuadro motor y cognoscitivo, a lo que se añade una pobre respuesta al tratamiento, lo que nos obliga a realizar una identificación temprana y oportuna de la depresión, con el propósito de iniciar un tratamiento adecuado.⁽¹⁴⁾

Diagnóstico de la EP

El diagnóstico de la EP es clínico y se fundamenta en la combinación de los síntomas motores y los no motores. La Sociedad Internacional de Parkinson y Trastornos del Movimiento (siglas en inglés MDS) ha establecido criterios integrales que mejoran la precisión del diagnóstico de la EP, los que se fundamentan en las características principales de los síntomas motores y no motores, así como los criterios de exclusión. Los estudios auxiliares se reservan para aquellas personas que presenta síntomas atípicos.⁽¹⁵⁾

Las características clínicas esenciales de la EP aparecen en la tabla 1.^(16,17)

Tabla 1. Características clínicas esenciales de la enfermedad de Parkinson

Síntomas motores esenciales	Bradicinesia y temblor de reposo asociado o no a rigidez. ⁽¹⁶⁾
Síntomas no motores esenciales	Hiposmia, disfunción autonómica y trastornos psiquiátricos*. ⁽¹⁷⁾

*Entre los trastornos psiquiátricos, se destacan, la depresión, la ansiedad y el deterioro cognitivo

A continuación podemos ver los criterios de exclusión de la EP (tabla 2).^(16,17)

Tabla 2. Criterios de exclusión de la enfermedad de Parkinson^(16,17)

Respuesta negativa al tratamiento con dosis altas de L-Dopa
Antecedentes como encefalitis, traumas craneo encefálicos, exposición a neurotoxinas, hidrocefalias.
Síntomas como, la parálisis supranuclear de la mirada, signos cerebelosos, deterioro autonómico severo temprano, signo de Babinski, o demencia temprana.
La no presencia de alteraciones en los estudios de imagen del sistema dopaminérgico presináptico, pueden apoyar la exclusión de la EP.

La escala de Hoehn – Yahr (H& Y) indica la severidad de esta enfermedad y es muy utilizada en neurología para la evaluación de estos enfermos.(Ver Tabla 3).

Tabla 3. Escala de Hoehn-Yahr para la severidad de la enfermedad de Parkinson

Estadio 0	Ausencia de signos patológicos
Estadio 1	Los síntomas parkinsonianos afecta a un solo lado del cuerpo
Estadio 2	Afecta los dos lados del cuerpo sin trastornos del equilibrio
Estadio 3	Afectación bilateral leve o moderada, con cierta inestabilidad postural. El paciente es físicamente independiente
Estadio 4	Incapacidad grave: es capaz de caminar o de permanecer de pie sin ayuda
Estadio 5	El paciente necesita ayuda para todo. Permanece en cama o sentado

Fenotipos clínicos de la EP

Debido a la gran heterogeneidad de síntomas clínicos, se diseñaron diferentes fenotipos o subtipos clínicos en dependencia de los síntomas, progresión y respuesta al tratamiento (tabla 4).⁽¹⁸⁾



Tabla 4. Fenotipos clínicos de la enfermedad de Parkinson

	TIPO	MANIFESTACIONES CLÍNICAS
Fenotipos motores	Fenotipo con tremor predominante	Temblor, menor rigidez y bradicinesia. La progresión de la enfermedad lenta y con mejor respuesta a la levodopa. Pronóstico a mediano y largo plazo es mejor para el funcionamiento y calidad de vida del enfermo.
	Fenotipo acinético-rígido (o postural inestable)	Rigidez, bradicinesia y problemas posturales. Menos temblor, progresión más rápida, hay más discapacidad funcional y mayor riesgo de complicaciones motoras y no motoras
	Fenotipo mixto	Combinan los fenotipos del tremor y el acinético-rígido. Pronóstico es intermedio.
Fenotipos no motores	Trastornos del sueño	Alteraciones del sueño REM, insomnio, somnolencia diurna. Estos síntomas pueden preceder a los síntomas motores.
	Alteraciones cognitivas	Deterioro cognitivo leve o demencia en etapas avanzadas. Asociado a un peor pronóstico.
	Síntomas afectivos	Depresión, ansiedad, apatía. Impactan significativamente en la calidad de vida.
	Disfunción autonómica	Hipotensión ortostática, problemas gastrointestinales, disfunción urinaria.
Fenotipos genéticos	Mutaciones en genes SNCA, LRRK2, PRKN, PINK1, DJ1 , VPS35.	Inicio temprano, menor deterioro cognitivo o patrones específicos de progresión.

Diagnóstico de la depresión en la EP

La identificación de la depresión en pacientes con la EP, se realiza mediante las herramientas de detección de depresión validadas.

La más utilizada, es la escala de depresión geriátrica (GDS-15) conocida como la escala de Sheikh, y Yesavage (1986) la que tiene un nivel de sensibilidad y de especificidad mayor al 80 % en sujetos de más de 65 años. ⁽¹⁹⁻²¹⁾ Se pueden usar diferentes escalas para la depresión, como el inventario de depresión de Beck y la escala de depresión de Montgomery-Asberg y la escala de depresión de Hamilton, entre otras muestran buenos resultados.⁽²⁰⁾

La depresión suele presentarse además, ante la presencia de factores de riesgo no específicos de la enfermedad, como son el sexo, el nivel escolar y los elementos socio culturales que rodean a la persona.⁽²²⁾ Aunque en los enfermos con EP la gravedad de los síntomas motores es el factor más importante.⁽²²⁾

Neurotransmisores afectados en la EP

1. Dopamina (DA)

En la enfermedad de Parkinson hay una afectación progresiva de la dopamina (DA), que se origina por la muerte de las neuronas que transmiten este neurotransmisor y que se encuentran fundamentalmente en la sustancia negra y viajan hacia los ganglios basales, donde se planifican y coordinan los movimientos voluntarios.



Figura 1. Vías dopaminérgicas

Cuando se ha perdido aproximadamente el 80 % de las neuronas dopaminérgica o cuando estas se reducen a menos del 20 % de su nivel original se produce la aparición de síntomas motores como son: la bradicinesia; la rigidez muscular; el temblor en reposo; la inestabilidad postural y los problemas de equilibrio y coordinación.⁽²³⁾ Así como, induce síntomas no motores como los trastornos psiquiátricos, la hiposmia y la disfunción autonómica, debido al efecto modulador de la DA con otros neurotransmisores.⁽²⁴⁾

En los pacientes con EP y depresión, se ha demostrado que la reducción de los niveles de dopamina (DA) está relacionada con la gravedad de la depresión.⁽²⁵⁾

2. Afectación de neurotransmisores de serotonina en la EP.

Serotonina 5- hidroxitriptamina [5-HT]

La serotonina en la EP actúa sobre los síntomas motores y no motores. Se destaca una interacción compleja entre los sistemas serotoninérgico y dopaminérgico, lo que sugiere que la serotonina sirve como mecanismo compensatorio en respuesta a los déficits de DA.

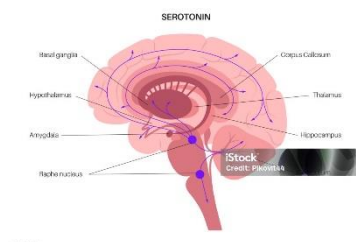


Figura 2. Vías serotoninérgicas

En estudios experimentales en animales, se demostró que después de dañarse el nigroestriado, la 5-HT puede agotarse y llevar a una depresión mayor. Sin embargo, en los humanos con EP, no se observa este resultado.⁽²⁶⁾

En pacientes con EP estudiados mediante SPECT y utilizando el radioligando 2 β -carbometoxi-3 β -(4-(123)I-yodofenil)tropano ((123)I- β -CIT), que se une con alta afinidad a los transportadores de DA y de 5-HT, se demostró la disminución de ambos transportadores.⁽²⁷⁾

En la sintomatología de estos enfermos, la alteración de la 5-HT está relacionada con síntomas motores, como el temblor y la bradicinesia, así como, los no motores, como la depresión, la ansiedad y los trastornos cognitivos.⁽²⁴⁾

Los sistemas serotoninérgico y dopaminérgico, en la búsqueda de una regulación, influyen en la eficacia de tratamientos con la L-DOPA. Las neuronas serotoninérgicas pueden convertir la L-DOPA en dopamina, debido a la falta de autorregulación de la DA y 5-HT lo que produce un aumento de esta.^(24,27,28) La presencia de un cuadro psicótico en estos enfermos ante el uso de la L-DOPA, pudiera estar relacionado, en el proceso de aumento de la dopamina, al asociarse el tratamiento de este fármaco.^(29,30)

A la disfunción de 5-HT se le atribuyen síntomas como el juego patológico y la hipersexualidad, ambos se consideran como un componente de la impulsividad de estos enfermos y se han visto presentes en los sujetos con disfunción de 5-HT.^(31,32) La relación directa entre la disfunción serotoninérgica y los síntomas depresivos en la EP se ha demostrado en los estudios de imágenes (SPECT) que muestran en las primeras etapas de la enfermedad una afectación evidente en las terminales serotoninérgicas, lo que sugiere una relación directa entre esta disfunción y los síntomas depresivos.^(33,34) Sin embargo, pese a estos y otros estudios, el accionar de la 5-HT continúa sin estar claro, por lo que hay que estudiar la acción de este neurotransmisor en los diferentes fenotipos de esta enfermedad.

3. Sistema noradrenérgico en la EP

La noradrenalina o norepinefrina (NE) es un neurotransmisor clave en el sistema nervioso central, producido principalmente por el **locus coeruleus** que se encuentra en el tronco encefálico, desde esta estructura se envían múltiples proyecciones de NE a diferentes regiones del encéfalo, que incluyen a los ganglios basales, para modular la actividad de estas estructuras.

El sistema noradrenérgico (SNE) moviliza al cerebro y al cuerpo para la acción y prepara al organismo ante situaciones de alerta, atención y respuesta rápida. De esta forma el SNE regula los estados de ánimo, el control de secreciones endocrinas, la ingestión de alimentos y la modulación del sueño y la vigilia, además, ejerce efectos antiinflamatorios y neuroprotectores que son de mucho valor en enfermedades neurodegenerativas como la EP.

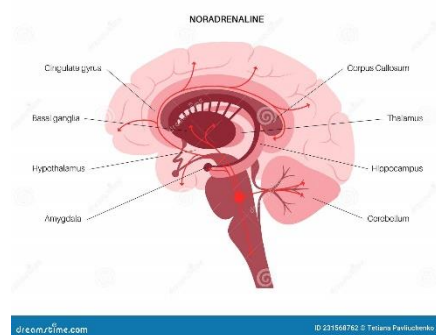


Figura 3. Vías noradrenérgicas

Los resultados mostraron que, a mayor presencia de estos marcadores inflamatorios en pacientes con EP, se observó un incremento en los estadios de la escala de H&Y, indicando una mayor gravedad de la enfermedad. Lo que la neuroinflamación y el estrés oxidativo provocaron la desregulación de los neurotransmisores y sus vías para contribuir a la progresión de la enfermedad. Asimismo, se sugirió que la presencia de estos biomarcadores pudieran ser útil para monitorear la evolución clínica de esta enfermedad.⁽³⁵⁾

Causas de la neuroinflamación

La microglía, es la célula del sistema nervioso central (SNC) que tiene función inmunitaria y se activa en respuesta a daños neuronales o estímulos patológicos de diversos tipos, como las infecciones, las toxinas y la producción de proteínas “mal plegadas, su activación produce aumento del tamaño y funcionamiento, e incrementa la actividad fagocítica de restos celulares, para producir citocinas proinflamatorias (TNF- α y IL-1 β), además causa

la degradación oxidativa de los lípidos se produce malondialdehído (MDA), ambos marcadores agravan el daño neuronal y los procesos oxidativos^(36,37)

Las cuerpos de Lewy o agregados fibrilares son formaciones características de la EP y de otras enfermedades neurodegenerativas del SNC, estas se produce por el plegamiento incorrecto de la α -sinucleína, proteína neuronal que al ser sintetizada, se acumula en el cerebro en forma de agregados fibrilares lo que también induce a la neuroinflamación⁽³⁸⁾

La neuroinflamación se activa en respuesta a este daño oxidativo y viceversa, lo que crea un círculo vicioso que perpetúa el daño neuronal.⁽³⁸⁾

Estrés oxidativo y EP

El estrés oxidativo es un proceso mitocondrial normal que genera especies reactivas de oxígeno (ROS, por sus siglas en inglés Reactive Oxygen Species). Estas ROS son un grupo de moléculas y radicales químicos que contienen oxígeno y poseen alta reactividad química debido a la presencia de electrones no apareados.

Este proceso fisiológico deja de serlo cuando los niveles de ROS se incrementan por diversas causas, entre las que destacan:

La inflamación sistémica crónica aumenta la producción de ROS, que contribuyen al daño celular.⁽³⁸⁾

Las mitocondrias dañadas de las neuronas dopaminérgicas producen más ROS, afectando la supervivencia neuronal.⁽³⁹⁾

El desequilibrio de hierro y calcio por pérdida de regulación, incrementa la generación de ROS, exacerbando el estrés oxidativo.⁽⁴⁰⁾

La peroxidación lipídica, produce un compuesto orgánico que es el malondialdehído (MDA) que provoca más daño neuronal en la EP, al reaccionar con la dopamina y formar aductos que pueden contribuir a los procesos neurodegenerativos de la EP e indican niveles de gravedad de la misma.^(41,42)

Existe una interacción sinérgica entre la neuroinflamación y el estrés oxidativo, donde cada proceso puede exacerbar los efectos del otro, acelerando la pérdida neuronal lo que provoca alteraciones volumétricas del cerebro.⁽³⁸⁾

Disfunción del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA en la EP)

El hipotálamo produce hormonas liberadoras o inhibidoras que regulan la secreción hormonal de la adenohipófisis, estas viajan a través de una red de vasos sanguíneos que se

conecta con la hipófisis anterior, conocida como sistema porta-hipofisiario. Bajo la influencia de estas hormonas, la adenohipófisis segrega hormonas, entre las que se encuentra la hormona adrenocorticotrófica (ACTH), que actúa sobre la corteza suprarrenal produciendo el cortisol. Ver esquema del sistema Hipotálamo -Hipofisiario.

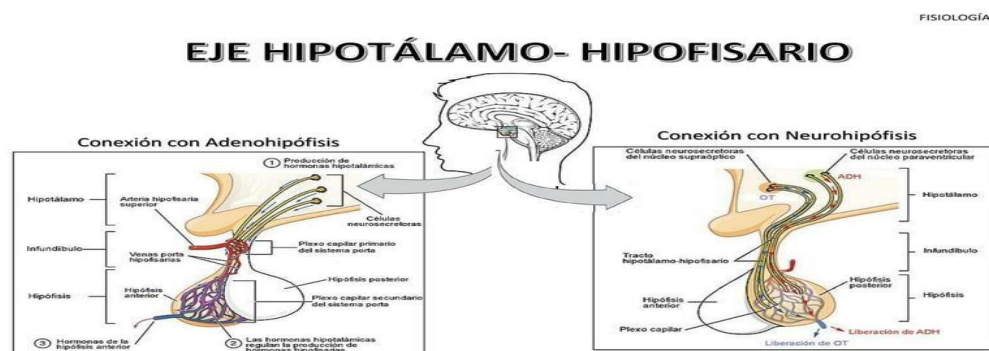


Figura 4. Sistema hipotálamo hipofisario

La acción de las diferentes hormonas que segrega la hipófisis anterior y que actúan sobre otras glándulas, ejercen un equilibrio mediante un mecanismo de retroalimentación para mantener sus niveles de secreción.

La disregulación del cortisol por disfunción de este eje, produce progresión y agravamiento de los síntomas motores y no motores de la EP, donde se destacan dentro de los cognitivos-conductuales en especial un severo agravamiento de la depresión.^(43,44)

En la EP la principal causa de la disregulación del cortisol es el estrés psicológico de estos enfermos, un estudio con 30 enfermos recién diagnosticados de EP, encontró un 55 % con estrés y de estos el 30 % tenía niveles elevados de cortisol.⁽⁴⁵⁾ Por otra parte cuando el estrés es crónico en los enfermos con EP, provoca cambios complejos debido a la activación mantenida del eje hipotálamo – hipofisiario que aumenta el proceso neuro inflamatorio y provoca mayor degeneración, muerte neuronal y agravamiento de los síntomas.⁽⁴⁶⁾

4. Factores genéticos en desarrollo y progresión de la EP

La genética actúa directamente en el desarrollo y la progresión de la EP mediante las formas monogénicas y poligénicas para contribuir a la causa de la enfermedad.

Se considera que entre un 5 %– 10 % de los sujetos con EP son producto de mutaciones monogénicas con genes autosómicos dominantes (SNCA, LRRK2) y recesivos (PRKN, PINK1).⁽⁴⁷⁾

La acción de los diferentes genes en la EP, pudiera ayudar al pronóstico de la enfermedad, algunos autores reportan que los genes PARK, como α -syn, LRRK2 y parkin influyen en las vías dopaminérgicas y provocan respuesta inflamatoria,⁽⁴⁸⁾ además, las variaciones genéticas, como las triplicaciones en el gen de la α -sinucleína, aumentan el riesgo de deterioro cognitivo en la EP.⁽⁴⁹⁾

El factor de riesgo poligénico en la EP lo forman múltiples variantes genéticas, se han identificado 19 genes cuyos cambios de expresión están relacionados causalmente con la enfermedad de Parkinson y afectan tanto a los síntomas motores como a los no motores.^(47,50)

Por último, se asocian genes como el GJA5 a la gravedad motora de la EP, al provocar la homeostasis de los lípidos mitocondriales.⁽⁵¹⁾ Mientras que otros como los genes de la apolipoproteína E y glucocerebrosidasa se asocian a los síntomas no motores de la EP, como el deterioro cognitivo y la depresión. La longitud del microsatélite SNCA Rep1 se asocia con una mayor carga de síntomas no motores y depresión en los pacientes con EP.⁽⁵²⁾ En ambos casos se resalta la influencia genética en los síntomas y gravedad de la EP.

Si bien, los factores genéticos desempeñan un papel importante, los factores ambientales y de estilo de vida también contribuyen a la variabilidad de los síntomas no motores en la EP, lo que sugiere que es necesario un enfoque multifactorial para un tratamiento integral.

5. Alteraciones volumétricas del cerebro en la EP

Las alteraciones volumétricas que se observan en la EP, son el resultado del proceso degenerativo y de muerte neuronal que se produce a partir del sistema dopaminérgico.

Los estudios de neuroimagen, muestran la reducción volumétrica progresiva del cuerpo estriado y otros núcleos de la base, como son el putamen, caudado, pallidum, tálamo, núcleo subtalámico y regiones límbicas/temporales, estas últimas relacionadas con los síntomas motores y los no motores como la depresión, deterioro cognitivo y trastornos del sueño y que pueden llegar a ser intensas en la fase avanzada de la enfermedad.^(53–57)

En la siguiente tabla 5 podemos resumir las zonas afectadas y su relación con los síntomas motores y no motores.

Tabla 5. Estructuras cerebrales afectadas y síntomas que se producen

ESTRUCTURAS	SINTOMAS ASOCIADOS
Putamen y Globo pálido afectados con pérdida de volumen y cambios morfológicos	Síntomas motores ⁽⁵³⁾
Disminución del Cuerpo estriado y caudado	Afecta el rendimiento cognitivo ⁽⁵⁸⁾
Cambios volumétricos longitudinales del tálamo	Temblor ⁽⁵⁹⁾
Atrofia hipocampal izquierda y reducción en amígdala/entorrinal descritas	Compromiso cognitivo ⁽⁵⁴⁻⁵⁷⁾
Adelgazamiento o menor densidad de la capa gris de la Corteza insular y temporo-parietal adelgazamiento o menor densidad gris	Síntomas no motores ^(54-57,60)

Los primeros cambios morfológicos, consisten en modificaciones estructurales secundarias a la muerte de las neuronas dopaminérgicas y comienzan en los núcleos basales,⁽⁵³⁾ Seguido a este proceso, se produce el desequilibrio de las vías directas e indirectas de los ganglios basales, lo que provoca hiperactividad del núcleo subtalámico y del globo pálido interno con la consecuente rigidez y bradicinesia. La conectividad entre los núcleos de la base se afecta y provoca tanto signos directos como indirectos.⁽⁵³⁾

De forma progresiva, en la corteza cerebral, se reporta una reducción del volumen cortical, en áreas fronto-temporales, la afectación de esta estructura estaría relacionada con síntomas no motores como la depresión, síntomas cognitivos, alteraciones del estado de ánimo y demencia en etapas avanzadas.^(54,56,57) En la siguiente gráfica podemos ver un modelo de imagen de un cerebro normal, al inicio de la EP y con progresión de la enfermedad

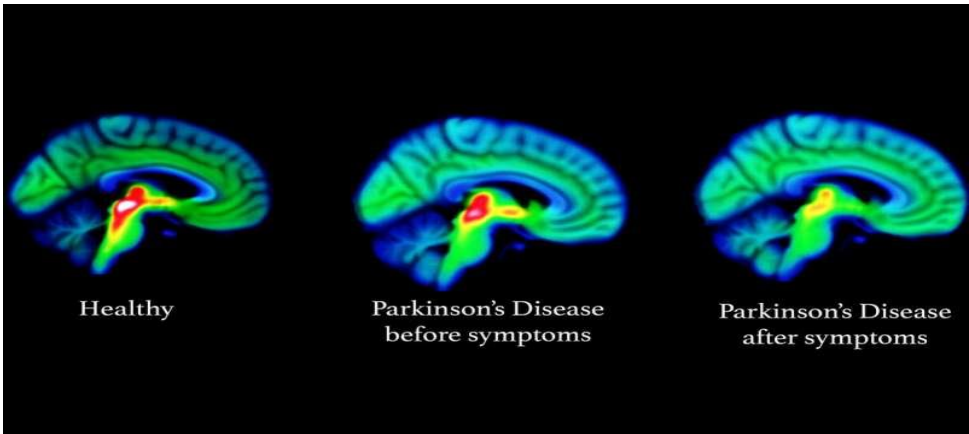


Figura 5. La atrofia en la enfermedad de Parkinson, inicio y propagación

Consideraciones finales

La depresión en la EP es el trastorno neuropsiquiátrico más frecuente en esta enfermedad, forma parte de los síntomas no motores y puede aparecer en un 25 % de estos enfermos antes de los síntomas motores. Al ser parte de los síntomas no motores se describen diferentes factores neurobiológicos que actúan sobre estas. Aunque no se excluye una causa externa o exógena de la depresión.

La muerte de neuronas de la sustancia *nigra* disminuye la dopamina, lo que provoca un desequilibrio de la serotonina que trata de estabilizar el proceso de la dopamina, la disfunción de las terminales serotoninérgicas, desde etapas tempranas de esta enfermedad justifica la depresión antes de los síntomas motores, mientras que, la norepinefrina disminuye el potencial de acción y la neurotransmisión que parten del *locus coeruleus* los ganglios basales y como resultado de este desequilibrio empeoran sustancialmente los síntomas motores y no motores.

La muerte de las neuronas dopaminérgicas que se encuentran en la sustancia negra, se acompaña de una inflamación sistémica crónica, de un proceso inmunitario y de estrés oxidativo, mediante un mecanismo complicado y que se retroalimenta en ambos.

Existe además un proceso neuroinmune, una afectación y/o disfunción del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal con aumento del cortisol, que de forma crónica logra un desajuste de todo el sistema y empeora los síntomas motores y no motores.

Además, la influencia de determinados factores genéticos puede aumentar los síntomas motores y no motores de forma individual o ambos de forma similar

El complicado proceso neurobiológico de la EP, conlleva a lesiones atróficas corticales en determinadas zonas que comienzan en los núcleos basales, a partir de la sustancia *nigra* y alcanza zonas de la corteza cerebral, en áreas fronto - temporales.

Es importante conocer el proceso de la depresión dentro de los síntomas no motores de la EP, para que junto a los síntomas motores, podamos tratarlos y mejorar la calidad de vida de estos enfermos.

Conflicto de intereses: No hay conflictos de intereses

Financiamiento: No hay financiamiento

Uso de Inteligencia artificial (IA): SciSpace <https://scispace.com>, para búsqueda de bibliografía



Referencias bibliográficas

1. González-Pal S, Tudurí-García R, Cabrera-Muñoz A, Durán-Mpra. Inestabilidad de la personalidad o neuroticismo en una muestra de pacientes adultos con epilepsia.. Rev Hosp Psiq Hab Internet [Internet]. agosto de 2019;16(2):1. Disponible en: <https://revhph.sld.cu/index.php/hph/article/view/141>
2. González-Pal S. La depresión como comorbilidad más frecuente en el enfermo con epilepsia. Rev Hosp Psiquiátrico Habana [Internet]. 2024;21(3). Disponible en: <https://revhph.sld.cu/index.php/hph/article/view/646>
3. Chi S, Yu JT, Tan MS, Tan L. Depression in Alzheimer's disease: epidemiology, mechanisms, and management. J Alzheimer's Dis. enero de 2014;22(3):739-55. doi:10.3233/JAD-140324
4. Huang Y, Gan Y, Yang L, Cheng W, Yu J. Depression in Alzheimer's disease: epidemiology, mechanisms, and treatment. Biological Psychiatry. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2023.10.008>. Vol. 95. 1 de junio de 2023;95(11):992-1005.
5. Bukhurova E, Alipkhanova B, Shanibova D, Sherieva AC, Gitinavasova S, Temirov A. Depression and Parkinson's disease. Вестник Неврологии Психиатрии И Нейрохирургии. 2024;8:982-9.
6. Leung D, Chan W, Spector A, Wong G. Prevalence of depression, anxiety, and apathy symptoms across dementia stages: A systematic review and meta-analysis. Int J Geriatr Psychiatry. septiembre de 2021;36(9):1330-134.
7. Balasubramanian S, Mehmood K, Al-Baldawi S, Zuñiga D. Behind the Mask: Parkinson's Disease and Depression. Cureus. 21 de enero de 2024;16(1):e52663.
8. Cong S, Xian C, Zhang S, Zhang T, Wang H, Cong S. Prevalence and clinical aspects of depression in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis of 129 studies. Neurosci Biobehav Rev. octubre de 2022;141(104749).
9. Schmauss M. Depression and Parkinson's Disease. Fortschritte Neurol. 1 de abril de 2022;90(04):145-6. doi:10.1055/a-1683-1840
10. Sujith P, Arjunan P, Iype T, Natarajan V. Correlation Between Depression and Quality of Life Among Patients With Parkinson's Disease: An Analytical Cross-Sectional Study. Cureus. febrero de 2024;16(2):e54736. doi:DOI: 10.7759/cureus.54736
11. Orji O, Ijioma C, Odarah J, Okeji I, Areh J, Anele D, et al. Influence of Depression on the Quality of Life in Patients With Parkinson's Disease in Southwest Nigeria. Cureus. 22 de julio de 2024;16(7):e65077. doi:doi: 10.7759/cureus.65077.



12. Li Y, Huang P, Guo T, Guan X, Gao T, Sheng W, et al. Brain structural correlates of depressive symptoms in Parkinson's disease patients at different disease stage. *Psychiatry Res Neuroimaging*. febrero de 2020;29(296):11029. doi:10.1016/j.pscychresns.2019.111029.
13. Jellinger K. The pathobiological basis of depression in Parkinson disease: challenges and outlooks. *J Neural Trans (Vienna)*. diciembre de 2022;129(12):1397-418.
14. Badenoch J, París A, Jacobs B, Noyce A, Marshall C, Waters S. Neuroanatomical and prognostic associations of depression in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 17 de septiembre de 2024;95(10):966-73. doi:10.1136/jnnp-2023-333007
15. Bloem B, Okun M, Kein C. Parkinson's disease. *Lancet*. 12 de junio de 2021;397(10291):2284-303.
16. Postuma R, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow C, Oertel W, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Movement Disorders*. *Mov Disord*. 2015;30:1591-601.
17. Watanabe H, Hara K, Ito M, Katsuno M, Sobue G. Criteria for Parkinson's Disease: MDS-PD. *Brain Nerve*. 2018;70:139-46.
18. Prime M, McKay J, Bay A, Hart A, Kim C, Abraham A, et al. Differentiating Parkinson Disease Subtypes Using Clinical Balance Measures. Vol. 44. enero de 2020;44(1). doi:doi: 10.1097/NPT.0000000000000297. PubMed PMID: PMID: 31834219; PubMed Central PMCID: PMCID: PMC6991154.
19. Sheikh, J, Yesavage J. Geriatric Depression Scale (GDS): Recent evidence and development of a shorter version. *Clin Gerontol J Aging Ment Health*. 1986;5:165-73.
20. Schrag A, Barone P, Brown R, Leentjens A, McDonald W, Starkstein S, et al. Depression rating scales in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Mov Disord*. 15 de junio de 2007;22(8):1077-92. doi:doi: 10.1002/mds.21333.
21. Huang S, Hsieh C, Wu R, Lu W. Test-retest reliability and minimal detectable change of the Beck Depression Inventory and the Taiwan Geriatric Depression Scale in patients with Parkinson's disease. Vol. 12. septiembre de 2017;12(9):174-80. doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0184823
22. Camerucci E, Lyons K, Pahwa R. Predicting Depression in Parkinson's Disease Using Commonly Available PD Questionnaires. *J Clin Med*. 3 de abril de 2024;13(7). doi:doi: 10.3390/jcm13072069.
23. Lotharius J, Brundin P. Pathogenesis of Parkinson's disease: dopamine, vesicles and alpha-synuclein. *Nat Rev Neurosci*. diciembre de 2002;3(12):932-42. doi:doi: 10.1038/nrn983.



24. Muñoz A, López-López A, Labandeira C, Labandeira-García J. Interacciones entre los sistemas serotoninérgicos y otros neurotransmisores en los ganglios basales: papel en la enfermedad de Parkinson y efectos adversos de la L-DOPA. *Neuroanat Front*. junio de 2020;4(14):26.
25. Lian T, Guo P, Zuo L, Hu Y, Yu S, Liu L, et al. An Investigation on the Clinical Features and Neurochemical Changes in Parkinson's Disease With Depression. *Front Psychiatry*. enero de 2019;18(9):723. doi:doi: 10.3389/fpsyt.2018.00723.
26. Fontoura J, Baptista C, Pedroso F, Pochapski J, Miyoshi E, Ferro M. Depression in Parkinson's Disease: The Contribution from Animal Studies. *Parkinson's Disease Dis* [Internet]. octubre de 2017;2017(9124160). Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2017/9124160>.
27. Jeong E, Lee J, Song Y. Longitudinal Serotonergic and Dopaminergic Binding: Impact on Parkinson's Disease Progression and Levodopa Dyskinesia. *J Neuroimaging*. 2025 Jan-Feb;35(1):e70014. PMID: 39800858. *J Neuroimaging*. febrero de 2025;35(1). doi:doi: 10.1111/jon.70014.
28. Miguelez C, Benazzouz A, Ugedo L, Deurwaerdère, P. Impairment of Serotonergic Transmission by the Antiparkinsonian Drug L-DOPA: Mechanisms and Clinical Implications. *Front Cell Neurosci*. septiembre de 2017;11:274. doi:doi: 10.3389/FNCEL.2017.00274.
29. González- Delgado E, Hector-Martínez M. Psicosis en la enfermedad de Parkinson. *Rev Hosp Psiqu Hab Internet*. 12 de diciembre de 2023;20(3). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0263074>. PubMed PMID: [citado 22 de enero de 2026].
30. Lipari N, Galfano A, Venkatesh F, Grezenko H, Sandoval I, Manfredsson F, et al. The effects of chemogenetic targeting of serotonin-projecting pathways on L-DOPA-induced dyskinesia and psychosis in a bilateral rat model of Parkinson's disease. *Front Neural Circuits*. noviembre de 2024;18. doi:doi: 10.3389/fncir.2024.1463941.
31. Prange S, Metereau E, Klinger H, Huddleston M, De Oliveira M, Duperrier S, et al. Serotonergic dysfunction in patients with impulse control disorders in Parkinson's disease. *Brain*. junio de 2025;148(6):2108-21. doi:doi: 10.1093/brain/awaf087.
32. Cilia R, Valtteri K. Overcoming the dopamine-centric model of impulse control disorders in Parkinson's disease: the role of 5-HT. *Brain*. junio de 2025;148(Issue 6):1853-6.
33. Maillet A, Métèreau E, Tremblay, L, Favre E, Klinger H, Lhommée E, et al. Serotonergic and Dopaminergic Lesions Underlying Parkinsonian Neuropsychiatric Signs. ;36(12):Epub 2021 Sep 8. PMID: 34494685. *Mov Disord*. diciembre de 2021;36(12):2888-2900. doi:doi: 10.1002/mds.28722.



34. Politis M, Loane C. Serotonergic dysfunction in Parkinson's disease and its relevance to disability. *ScientificWorldJournal*. 2011;11(1726-34). doi:doi: 10.1100/2011/172893.
35. Thome A, Wang J, Atassi F, Thonhoff J, Faridar A, Zhao W, et al. Peripheral monocyte transcriptional signatures of inflammation and oxidative stress in Parkinson's disease. *Front Immunol*. 23 de julio de 2025;16:1571074. doi:doi.org/10.3389/fimmu.2025.1571074. PubMed PMID: 40771809; PubMed Central PMCID: PMC12325044.
36. de Farías C, Maes M, Bonifácio K, Matsumoto A, Bortolasci C, Nogueira A de S, et al. Parkinson's Disease is Accompanied by Intertwined Alterations in Iron Metabolism and Activated Immune-inflammatory and Oxidative Stress Pathways. *Cns Neurol Disord-Drug Targets*. 2017;16:484-91. doi:doi: 10.2174/1871527316666170223161004
37. Xu J, He X, Xu Y, Chen X, Li M, Zhang L, et al. Characteristics of systemic inflammation and brain iron deposition in Parkinson's disease patients. *Ann Clin Transl Neurol*. marzo de 2022;9(3):276-85. doi:10.1002/acn3.51512 PubMed PMID: 35078271; PubMed Central PMCID: PMC8935274.
38. He J, Wang G, Zhang F. Oxidative Stress and Neuroinflammation Potentiate Each Other to Promote Progression of Dopamine Neurodegeneration. *Oxid Med Cell Longev*. 3 de julio de 2020;2020:6137521. PubMed PMID: 32714488; PubMed Central PMCID: PMC7354668.
39. Mani A, Sevanan M, Krishnamoorthy A, Sekar S. A systematic review of molecular approaches that link mitochondrial dysfunction and neuroinflammation in Parkinson's disease. *Neurol Sci*. noviembre de 2021;42(11):4459-69. doi:10.1007/s10072-021-05551-1
40. Chang K, Chen C. The Role of Oxidative Stress in Parkinson's Disease. *Antioxid Basel*. 8 de julio de 2020;9(7):597. doi:doi: 10.3390/antiox9070597 PubMed PMID: 32650609; PubMed Central PMCID: PMC7402083.
41. Fedorova T, Logvinenko A, Poleshchuk V, Muzychuk O, Shabalina A, Illarioshkin S. Lipid Peroxidation Products in the Blood Plasma of Patients with Parkinson's Disease as Possible Biomarkers of Different Stages of the Disease. *Neurochem J*. 2019;13:391-5. doi:10.1134/S1819712419040020.
42. d'Ischia M, Costantini C, Prota G. Reaction of Dopamine with Malondialdehyde: A Possible Underlying Event in Parkinson's Disease. *ChemInform*. 1993;3(24). doi:10.1002/CHIN.199345308
43. van Wamelen D, Wan Y, Ray Chaudhuri K, Jenner P. Stress and cortisol in Parkinson's disease. *Int Rev Neurobiol*. 19 de febrero de 2020;152:131-56. doi:10.1016/bs.irn.2020.01.005. PubMed PMID: 32450994.



44. Soares N, Pereira G, Altmann V, Almeida R, de, Reider C. Cortisol levels, motor, cognitive and behavioral symptoms in Parkinson's disease: a systematic review.. *Neural Transm Vienna*. 2019;126(3):219-32. doi:10.1007/S00702-018-1947-4. PubMed PMID: 30374595.
45. Farooqui T, Farroqui A. Lipid-mediated oxidative stress and inflammation in the pathogenesis of Parkinson's disease. 2011;2011:247467. *Park Dis*. 15 de febrero de 2011;2011:247-67. doi:10.4061/2011/247467 PubMed Central PMCID: PMCID: PMC3042619.
46. Goltz F, van der Heide A, HHelmich R. Alleviating Stress in Parkinson's Disease: Symptomatic Treatment, Disease Modification, or Both? *J Park Dis*. 2024. doi:10.3233/jpd-230211.
47. Cherian A, K P D, Vijayaraghavan A. Parkinson's disease - genetic cause. *Curr Opin Neurol*. 1 de agosto de 2023;36(4):292-301. doi:doi: 10.1097/WCO.0000000000001167. PubMed PMID: PMID: 37366140.
48. Panicker N, Ge p, Dawson V, Dawson T. The cell biology of Parkinson's disease. *J Cell Biol*. 5 de abril de 2021;220(4). PubMed PMID: PMID: 33749710; PubMed Central PMCID: PMC8103423.
49. Halliday M, Radford H, Mallucci G. Prions: generation and spread versus neurotoxicity. *J Biol Chem*. julio de 2024;18(289(29)):19862-8. doi:doi: 10.1074/jbc.R114.568477. PubMed PMID: PMID: 24860100; PubMed Central PMCID: PMCID: PMC4106307.
50. Gokuladhas S, Fadason T, Farrow S, Cooper A, O'Sullivan J. Discovering genetic mechanisms underlying the co-occurrence of Parkinson's disease and non-motor traits. *NPJ Park Dis*. 23 de enero de 2024;10(1):27. doi:10.1038/s41531-024-00638-w. PubMed PMID: PMID: 38263313; PubMed Central PMCID: PMCID: PMC10805842.
51. Matínez-Carrasco A, Real R, Lawton M, Reynold R, Tan M, Wu L, et al. Association of genetic variation at the GJA5/ACP6 locus with motor progression in Parkinson's. *medRxiv*. noviembre de 2022. doi:doi: 10.1101/2022.10.28.22281645.
52. Gasser T. The global dimension of Parkinson's disease genetics. *Lancet Neurol*. *Lancet Neurol*. diciembre de 2024;23(12):1178-1179. doi:10.1016/S1474-4422(24)00435-6. PubMed PMID: PMID: 39447589.
53. Hosseini S, Sohrabi-Ashlaghi A, Kolahi S, Azizi N, Borooghani H, Gharaylou Z, et al. Structural and diffusion imaging in olfactory-related brain regions in Parkinson's disease: predictors of clinical progression. *Sci Rep*. 13 de octubre de 2025;15(1):35636. doi:10.1038/s41598-025-19551-0. PMID: 41083685



54. Yang W, Bai X, Guan X, Zhou C, Guo T, Wu J, et al. The longitudinal volumetric and shape changes of subcortical nuclei in Parkinson's disease. *Sci Rep.* 29 de marzo de 2024;14(1):7494. doi:10.1038/s41598-024-58187-4
55. Yang Y, Wang JZ. From Structure to Behavior in Basolateral Amygdala-Hippocampus Circuits. *Front Neural Circuits.* 2017;1186. doi:10.3389/fncir.2017.00086.
56. Filippi M, Sarasso E, Piramide N, Stojkovic T, Stankovic I, Basaia S, et al. Progressive brain atrophy and clinical evolution in Parkinson's disease. *Neuroimage Clin.* 2020;28:102374. doi:10.1016/j.nicl.2020.102374.
57. Benninger D, von Meyenburg J, Dukart, J, Bassetti C, Kollias S, Iseki K, et al. Clinical Phenotype Imprints on Brain Atrophy Progression in Parkinson's Disease. *Clin Transl Neurosci.* 2023;7(8). doi:0.3390/ctn7010008
58. Statoulla E, Zaferi M, Chalkiadaki K, Voudouri G, Gkika K, Papazoglou C, et al. SNCA triplication disrupts proteostasis and extracellular architecture prior to neurodegeneration in human midbrain organoids. *Npj Park Dis.* 2026;12(81). doi:10.1101/2025.05.28.656641
59. Jia X, Liang P, Li Y, Shi L, Wang D, Li K. Longitudinal Study of Gray Matter Changes in Parkinson Disease. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2015;36(12):2219-26. doi:doi:10.3174/ajnr.A4447.

