



**UNIVERSIDAD DE JAÉN**  
*Facultad de Ciencias Experimentales*

Trabajo Fin de Grado

**ANSIEDAD, DEPRESIÓN Y  
ENFERMEDAD DE  
PARKINSON.  
POSIBILIDADES  
TERAPÉUTICAS.**

Alumna: Belén Cobo Huesa

Junio, 2021



Trabajo Fin de Grado

# ANSIEDAD, DEPRESIÓN Y ENFERMEDAD DE PARKINSON. POSIBILIDADES TERAPÉUTICAS.

*Belén Cobo*

Alumna: Belén Cobo Huesa

Jaén, Junio, 2021

# ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN.</b> .....	4
<b>2. MATERIAL Y MÉTODOS.</b> .....	6
<b>3. RESULTADOS.</b> .....	6
<b>3.1. Fisiopatología de la Enfermedad de Parkinson (EP).</b> .....	6
<b>3.2. Ansiedad y depresión.</b> .....	10
3.2.1. <i>Ansiedad.</i> .....	10
3.2.2. <i>Depresión.</i> .....	14
<b>3.3. Estrategias terapéuticas.</b> .....	18
3.3.1. <i>Productos naturales.</i> .....	18
3.3.2. <i>Terapia cognitivo-conductual (TCC).</i> .....	24
3.3.3. <i>Ejercicio físico.</i> .....	25
3.3.4. <i>Ejercicios cuerpo-mente.</i> .....	27
3.3.5. <i>Terapia dirigida a la microbiota.</i> .....	28
3.3.6. <i>Ibuprofeno.</i> .....	31
3.3.7. <i>5-hidroxitriptófano (5-HTP).</i> .....	31
3.3.8. <i>Estrategia integradora.</i> .....	32
<b>4. DISCUSIÓN.</b> .....	34
<b>5. CONCLUSIÓN</b> .....	38
<b>6. BIBLIOGRAFÍA.</b> .....	39

## **RESUMEN**

La Enfermedad de Parkinson (EP) es la segunda enfermedad neurodegenerativa más común, y es conocida mayormente por sus síntomas motores. En este marco, síntomas no motores como trastornos psiquiátricos (ansiedad y depresión) se encuentran en un segundo plano. La ansiedad y depresión impactan negativamente en la calidad de vida y podrían ser indicadoras de una neurodegeneración latente. Actualmente, el tratamiento más común de la EP se basa en el reemplazamiento de la dopamina (DA). Ningún tratamiento está dirigido a interrumpir el proceso neurodegenerativo, como tampoco existe una terapia eficaz para tratar estos trastornos psiquiátricos en la EP. Este trabajo sostiene que terapias alternativas a las farmacológicas tradicionales retrasarán, evitarán o aliviarán estos trastornos psiquiátricos. El objetivo es ofrecer una variedad de posibilidades terapéuticas con propiedades antiinflamatorias, antioxidantes y neuroprotectoras; con efectos ansiolíticos y/o antidepresivos; y con capacidad de mejorar la sostenibilidad en el manejo de la EP. La presente revisión sigue un breve recorrido por la base fisiopatológica de la EP, y la ansiedad y depresión en esta afección, para proponer potentes estrategias terapéuticas.

## **ABSTRACT**

Parkinson Disease (PD) is the second most common neurodegenerative disorder. It is typically known by motor symptoms. In this sense, non-motor symptoms, such as anxiety and depression, tend to be ignored. They negatively impact on the quality of life and are possible signs of a latent neurodegenerative disease. Nowadays, the most common therapy in PD is the replacement of dopamine. There are no effective treatments to interrupt the neurodegenerative process or deal with anxiety and depression in PD. This review defends that different therapies from the traditional ones will delay, avoid or alleviate these mental disorders. In this way, this paper aims to offer anti-inflammatory, antioxidant and neuroprotective therapeutic possibilities with anxiolytic and antidepressant effects. Furthermore, they will give people affected by PD the ability to improve the management of the disease. What is found on this paper can be summed up with the idea that examining the nature of PD, anxiety and depression can facilitate the finding of potent therapeutic strategies.

**Abreviaturas:** EP: Enfermedad de Parkinson; ROS: radicales libres de oxígeno; AGCC: ácidos grasos de cadena corta; ECS: sistema endocannabinoide; CF: conectividad funcional; ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; DA: dopamina; 5-HT: 5-hidroxitriptamina (serotonina); 5-HTP: 5-hidroxitriptófano; FNT- $\alpha$ : factor de necrosis tumoral alfa; CBD: cannabidiol; TCC: Terapia cognitivo-conductual; YM-EP: programa de yoga-mindfulness; FR-EP: programa de fuerza y resistencia; HPA: eje hipotalámico-hipofisario-adrenal.

## 1. INTRODUCCIÓN.

La “desconexión neuronal” es el desenlace de las enfermedades neurodegenerativas. Se distinguen dos rutas principales que la propician: la propagación de una proteína mal plegada que da lugar a agregados; y la toxicidad generada por su acumulación (Tinaz, 2021). Este es el caso de la segunda enfermedad neurodegenerativa más común, la Enfermedad de Parkinson (EP).

La EP es conocida mayormente por sus síntomas motores, por lo tanto, su identificación clínica es clara. Sin embargo, síntomas no motores de esta enfermedad, como trastornos psiquiátricos (ansiedad y depresión), han pasado a un segundo plano; por lo tanto, hoy precisan una especial atención. Síntomas motores y no motores deben de ir de la mano y ser considerados igualmente importantes en la EP. Esto significa que aislar trastornos psiquiátricos de cualquier síntoma motor sería un enfoque erróneo, pues existe una interacción compleja en la que pueden agravarse mutuamente. Para ejemplificar tal consideración, se ha demostrado una asociación significativa entre la ansiedad y el miedo a caer (síntomas no motores) y el fenómeno de la congelación de la marcha (síntoma motor) (Ghielen et al., 2020).

Una amplia evidencia científica ha identificado la comorbilidad de trastornos psiquiátricos con enfermedades neurodegenerativas. En la EP, la ansiedad y depresión adquieren un gran protagonismo ya que son relativamente comunes. Un estudio trató de estimar su frecuencia en la EP. Los resultados mostraron que un 31.25% de los pacientes con EP sufría depresión, un 40.6% tenía ansiedad, y un 23.4% presentaba ambas (Khedr et al., 2020).

Por lo que se refiere a factores de riesgo que predisponen la depresión en la EP, se encuentran ser mujer, presentar bajo nivel socioeconómico y disponer de un historial de depresión. En cuanto a la ansiedad, se encuentran ser joven y presentar un historial de ansiedad (Khedr et al., 2020).

El tratamiento más común en la EP está enfocado en el reemplazamiento de la dopamina (DA). Sin embargo, su duración es de unos meses o años, e incluso puede ocasionar un empeoramiento de la enfermedad (Maurya et al., 2021). Actualmente, ningún tratamiento dirigido a la EP permite interrumpir el proceso neurodegenerativo. Igualmente, no existe una terapia eficaz para tratar estos trastornos psiquiátricos (Tizabi et al., 2019).

El presente trabajo trata de comprender la naturaleza de la ansiedad y depresión en la EP por las siguientes evidencias: impactan de forma negativa en la calidad de vida, abordando los dominios físico, psicológico, social y ambiental (Khedr et al., 2020); existe una brecha de conocimiento; son posibles indicadoras de una neurodegeneración ya latente (Tizabi, 2016); y no existe una terapia eficaz para el tratamiento de trastornos psiquiátricos (Tizabi et al., 2019).

Habiendo considerado estos aspectos, este trabajo plantea la hipótesis de que estrategias alternativas a las farmacológicas tradicionales retrasarán, evitarán o aliviarán la depresión y ansiedad en la EP. Por ello, el objetivo general se basa en ofrecer diferentes tipos de terapias con propiedades antiinflamatorias, antioxidantes, neuroprotectoras; con efectos ansiolíticos y antidepresivos; y con la capacidad de mejorar el mantenimiento y sostenibilidad en el manejo de la EP. Cabe destacar la importancia de ofrecer un abanico de posibilidades, ya que esta enfermedad requiere tantas estrategias terapéuticas como casos y demandas específicas son exigidas por parte de las personas implicadas. Para lograrlo, será necesario hacer un breve recorrido por la base fisiopatológica que subyace a la EP, ansiedad y depresión en esta afección; comprender su naturaleza dará pistas para la selección de potentes estrategias terapéuticas.

## **2. METODOLOGÍA.**

Se llevó a cabo una revisión bibliográfica de la base fisiopatológica y posibilidades terapéuticas en la enfermedad de Parkinson, ansiedad y depresión. La base de datos empleada fue un buscador específico de literatura científica: *PubMed*. Las palabras clave seleccionadas fueron las siguientes, equivalentes en inglés: fisiopatología, ansiedad, depresión, estrategias terapéuticas, síntomas no motores, neuroprotectores, productos naturales, terapia cognitivo-conductual, ejercicio físico, ejercicios cuerpo-mente, terapia dirigida a la microbiota, ibuprofeno y 5-hidroxitriptófano, en la enfermedad de Parkinson. Se seleccionaron artículos científicos publicados en el periodo 2019-2021 con la excepción de un par en los años 2012 y 2016, incluyendo revisiones sistemáticas y estudios experimentales. Estos permitieron extraer información sobre la naturaleza de las tres condiciones (Parkinson, ansiedad y depresión) y posibilidades terapéuticas destinadas a crear un efecto positivo por sus propiedades antiinflamatorias, antioxidantes, neuroprotectoras, y efectos ansiolíticos y antidepresivos. Se excluyó del análisis estudios que aportaban tratamientos no influyentes en la ansiedad y depresión ligadas a la EP. A partir de los artículos seleccionados en relación a estrategias terapéuticas, se identificaron los objetivos, la intervención y su eficacia, el tipo de cuestionario en la evaluación y la validez.

## **3. RESULTADOS.**

### **3.1. Fisiopatología de la Enfermedad de Parkinson (EP).**

La EP se caracteriza por una pérdida de las neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra, y se desconoce la verdadera causa que subyace a esta característica fisiopatológica. La evidencia científica apunta que  $\alpha$ -sinucleína y DA podrían desempeñar un importante papel en los mecanismos patogénicos de la EP. La relación entre esta proteína y este neurotransmisor viene dada por lo siguiente:  $\alpha$ -sinucleína posee un papel fundamental en el almacenaje intravesicular de la DA en condiciones fisiológicas; pues se encuentra asociada a la membrana presináptica o membrana fosfolipídica de las vesículas encargadas de almacenar la DA. En el contexto de la EP, la proteína  $\alpha$ -sinucleína

sufre modificaciones en cuanto a su estructura y función. En consecuencia, se produce la disfunción de las vesículas que almacenan la DA. Este neurotransmisor es liberado al citoplasma, se oxida y genera estrés oxidativo responsable del mal plegamiento y agregación de la proteína  $\alpha$ -sinucleína. En definitiva, modificaciones en  $\alpha$ -sinucleína y producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) (procedentes de la oxidación de DA) son dos fenómenos que exacerban un ciclo destructivo (Gómez-Chavarín et al., 2012).

Como ya se ha mencionado, la proteína  $\alpha$ -sinucleína es capaz de cambiar su estructura adoptando distintas conformaciones (monómero, oligómero y conformación fibrilar), y así interactúa con diversos compartimentos celulares. Las dos últimas conformaciones mencionadas son citotóxicas, por lo que esta proteína es capaz de generar efectos adversos en la célula (Jimenez-Ferrer et al., 2021). Es así como esta proteína desempeña un papel fundamental en la disfunción mitocondrial: interactúa con el complejo mitocondrial I de la cadena de transporte de electrones y aumenta la producción de ROS en el interior de la mitocondria; ROS favorecen la agregación de los monómeros de  $\alpha$ -sinucleína en oligómeros, produciendo más ROS (ciclo destructivo). En última instancia, los ROS son responsables de la oxidación de la ATP sintasa que conduce a la disminución de síntesis de ATP. En resumen,  $\alpha$ -sinucleína también contribuye a la neurodegeneración vía disfunción mitocondrial (Zaman et al., 2021).

La figura 3.1 resume los puntos mencionados hasta ahora. Un mal plegamiento de  $\alpha$ -sinucleína es responsable de dos fenómenos asociados a un estrés oxidativo en la célula: aumento de los niveles citoplasmáticos de DA y disfunción mitocondrial. De forma simplificada, el mal plegamiento de la proteína  $\alpha$ -sinucleína es asociado con la neurodegeneración (Gómez-Chavarín et al., 2012; Zaman et al., 2021).

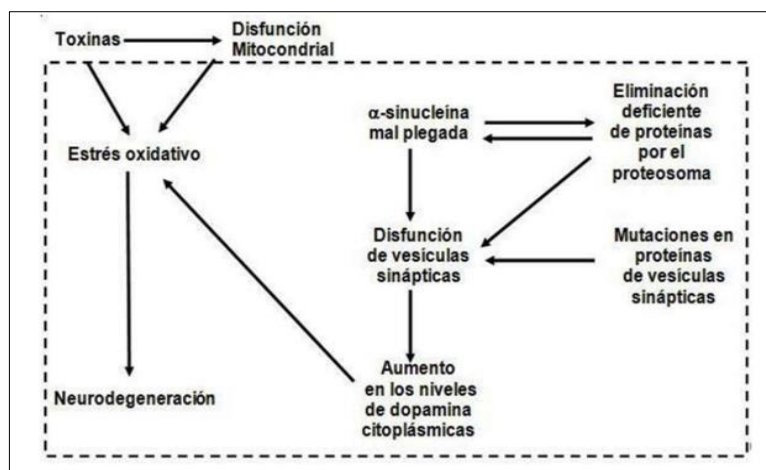


Figura 3.1. Procesos celulares que culminan en la neurodegeneración característica de la EP (Gómez-Chavarín et al., 2012).

Otro aspecto que ha adquirido gran importancia en la fisiopatología de la EP es el eje intestino-cerebro; se conoce que el intestino presenta una fuerte conexión con el SNC en el contexto de la salud y la enfermedad. Así pues, un intestino sano, caracterizado por una diversidad en la composición de nuestra microbiota, resulta vital para un buen funcionamiento cerebral y un comportamiento emocional normal (Suganya y Koo, 2020).

Por un lado, una microbiota sana se caracteriza por sintetizar ácidos grasos de cadena corta (AGCC), los cuales han demostrado estar implicados en el eje intestino-cerebro. En el intestino, los AGCC reducen la inflamación intestinal mediante la disminución de los niveles de citoquinas proinflamatorias y el aumento de citoquinas antiinflamatorias; regulan el estrés oxidativo y las uniones estrechas entre las células del epitelio intestinal que protegen la barrera intestinal. En el cerebro, los AGCC desempeñan funciones importantes como mitigar la neuroinflamación, regular la función de la microglía, prevenir la pérdida de neuronas dopaminérgicas y proteger la barrera hematoencefálica (Wang et al., 2021).

Por otro lado, la disbiosis (alteración de la microbiota intestinal) en la EP podría contribuir a la neurodegeneración y, consecuentemente, afectar el comportamiento y el estado de ánimo (Settanni et al., 2021). De forma más concreta, la microbiota podría ser causa de la neuroinflamación por su capacidad

para activar células inflamatorias, liberar factores proinflamatorios y acumular la proteína  $\alpha$ -sinucleína en el intestino (Wang et al., 2021). Esta neuroinflamación se manifiesta en la pérdida de la integridad de la barrera hematoencefálica, activación de la microglía, proliferación de astrocitos y producción de factores proinflamatorios. En definitiva, se plantea la siguiente hipótesis: las células inmunitarias en el intestino podrían atravesar la barrera hematoencefálica, alcanzar el cerebro y producir la neuroinflamación responsable de la muerte celular dopaminérgica en la sustancia negra. En efecto, parece que la homeostasis en el sistema inmune del intestino en condiciones de salud es interrumpida en la condición de enfermedad (Franco et al., 2021).

En este recorrido simplificado de la fisiopatología de la EP se ha identificado la neuroinflamación, la cual es expuesta de forma gráfica a través de la figura 3.2. El fenotipo de la microglía está regulado por el microambiente local de neuronas y astrocitos (mediadores solubles). En condiciones fisiológicas, la microglía puede ejercer un efecto neuroprotector mediante la secreción de factores de crecimiento (permite regenerar las neuronas) y fagocitosis (posibilita la eliminación de restos celulares); por consiguiente, tiene lugar la supervivencia neuronal. Bajo el contexto de neurodegeneración, la microglía muestra un fenotipo activo que libera citoquinas proinflamatorias como factor de necrosis tumoral alfa (FNT- $\alpha$ ), IFN- $\gamma$ , ROS y óxido nítrico; por lo que culmina en una neuroinflamación y muerte neuronal (Maurya et al., 2021).

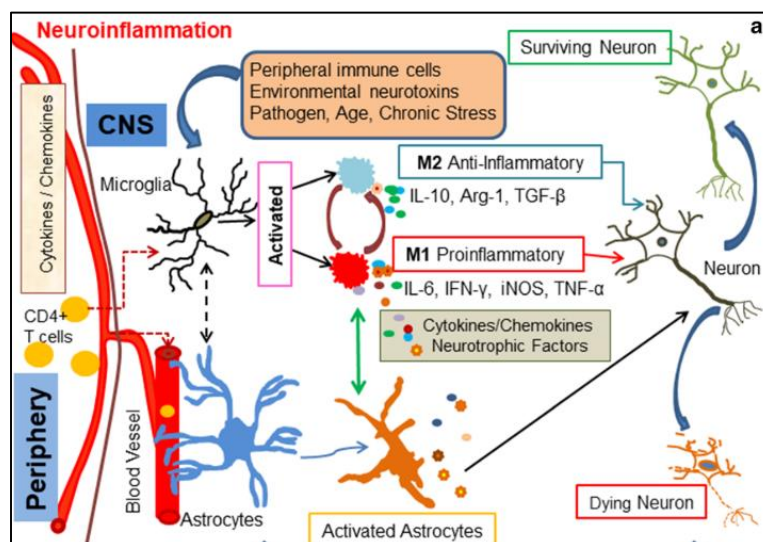


Figura 3.2. La neuroinflamación es una ruta implicada en la EP: el fenotipo de la microglía es responsable de la supervivencia o muerte neuronal (Zaman et al., 2021).

Finalmente, el sistema endocannabinoide (ECS en inglés) también parece estar implicado en la EP. Su función está destinada al mantenimiento de la fisiología normal de la célula (Reddy et al., 2020), y modulación del estrés oxidativo (Dash et al., 2021). En neuropatologías, se afirma que el ECS se encuentra desregulado; este sistema es incapaz de mantener su función y puede contribuir a la progresión de enfermedades neurodegenerativas (Reddy et al., 2020). También se afirma que la sobreexpresión de receptores endocannabinoides desempeña un papel neuroprotector en la EP (Cooray et al., 2020); la activación de receptores cannabinoides como CB1 y CB2 podría disminuir la inflamación en la EP y, por tanto, contribuir a la neuroprotección (Patricio et al., 2020).

### **3.2. Ansiedad y depresión.**

#### *3.2.1. Ansiedad.*

La ansiedad ha sido un aspecto de la EP ignorado durante mucho tiempo (Khatri et al., 2020). Hoy día, se desconoce si la ansiedad precede o sigue los síntomas motores característicos en la EP. No obstante, una amplia evidencia se inclina por la primera opción; pues parece ser común en etapas iniciales de la EP en las cuales síntomas motores aún no se han manifestado. Por otro lado, el porqué de su aparición es un interrogante. En ocasiones, se sugiere que podría estar relacionada con las fluctuaciones motoras, propias de la terapia farmacológica administrada para aliviar los síntomas motores (levodopa, L-DOPA) (Abou Kassm et al., 2021).

La ansiedad es asociada con una mayor rapidez en la progresión de esta enfermedad, alteraciones cognitivas, depresión, pobre nutrición, sueño, disautonomías, entre otros factores (Abou Kassm et al., 2021).

En cuanto a los mecanismos fisiopatológicos implicados en la ansiedad se encuentran: a) la supresión en la síntesis y liberación de serotonina (5-HT); b) la disminución de noradrenalina, responsable de la regulación de respuestas autonómicas; y c) la sobreproducción de cortisol por el eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (HPA), una hormona que afecta al sistema serotoninérgico. Como resultado, cada uno de estos mecanismos conduce a la ansiedad (Figura 3.3) (Khatri et al., 2020).

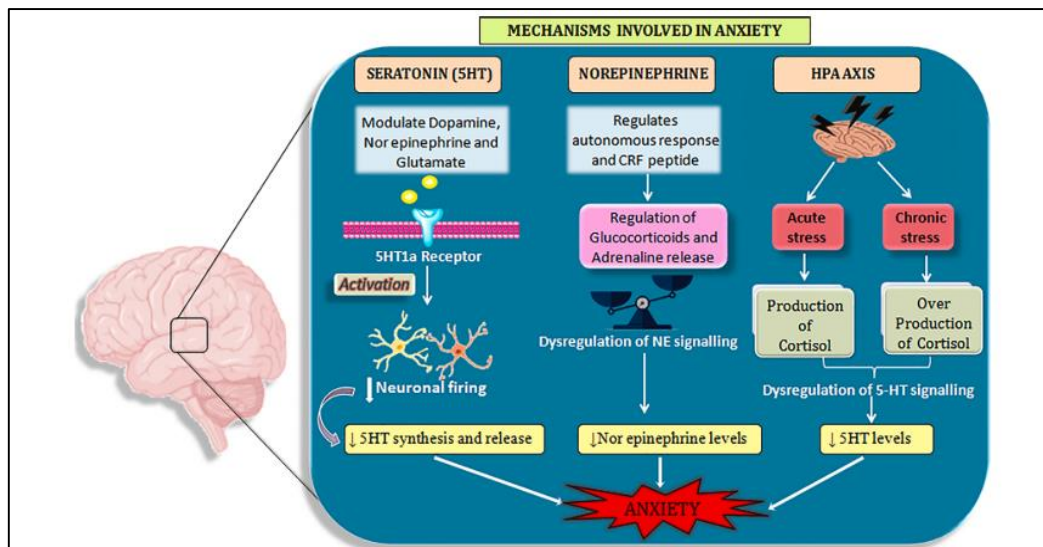


Figura 3.3. Mecanismos implicados en la ansiedad (Khatri et al., 2020).

Por otro lado, la base neuropatológica de la ansiedad también ha sido relacionada con el circuito del miedo y circuito límbico-cortical-estriado-talámico. A continuación, se describen brevemente los descubrimientos asociados a ambos sistemas y su relación con la EP.

El circuito del miedo posee como componente central a la amígdala, conocida por ser el punto de conexión entre los estímulos del entorno y las respuestas conductuales y cognitivas a la ansiedad en humanos. El resto de componentes que integran este circuito viene dado por las conexiones establecidas con la amígdala: corteza cingulada anterior, corteza prefrontal medial, corteza insular, hipocampo y cuerpo estriado (Carey et al., 2020).

Entonces, un estudio trató de asociar la ansiedad en la EP con cambios en el volumen, la forma y la textura de la amígdala, el grosor cortical y la conectividad funcional (CF) del circuito del miedo (Carey et al., 2020); para ello, se hizo una comparación entre pacientes con (A+) o sin (A-) una ansiedad clínicamente relevante. Los resultados evidenciaron los siguientes cambios en el grupo A+ en comparación a A-: a) modificaciones en la amígdala izquierda en cuanto a su forma (presencia de un área remodelada) y su textura (Figura 3.4), b) un menor espesor de la corteza prefrontal en ambos hemisferios y corteza parietal del hemisferio izquierdo (Figura 3.5), c) un incremento de la CF entre el circuito del

miedo y la red de prominencia implicada en la identificación de estímulos externos para adaptar así nuestro comportamiento.

El análisis de estos resultados permitieron afirmar que la ansiedad se asocia con: a) sutiles cambios en la amígdala izquierda, lo que sugiere que no es la única estructura involucrada, sino una parte más incluida en el complejo “circuito del miedo”; b) una atrofia cortical en el circuito del miedo, lo que se relaciona con una disrupción del procesamiento del miedo que podría promover la ansiedad; y c) cambios en la CF responsables de una percepción intensificada y desproporcionada de cualquier evento, lo que se traduce en ansiedad y emociones negativas experimentadas en la EP (Carey et al., 2020).

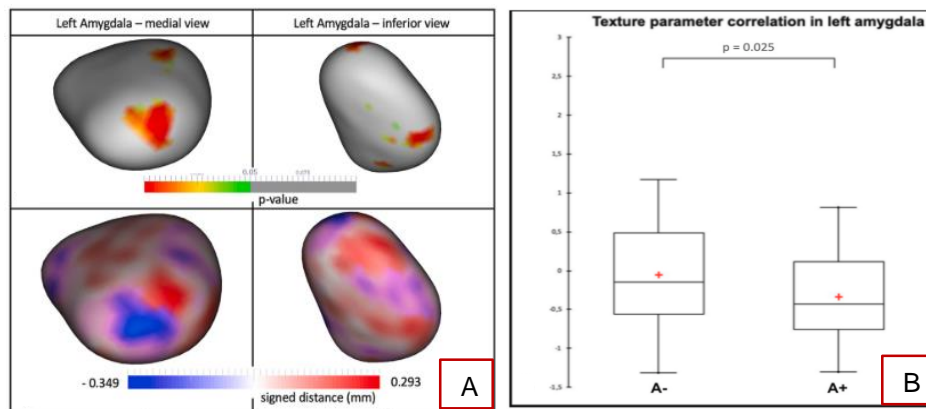


Figura 3.4. Cambios anatómicos en la amígdala izquierda en el grupo A+ en comparación a pacientes del grupo A- en la EP. A) Análisis de forma; B) Análisis de textura. \* = p-value < 0.05. (Carey et al., 2020).

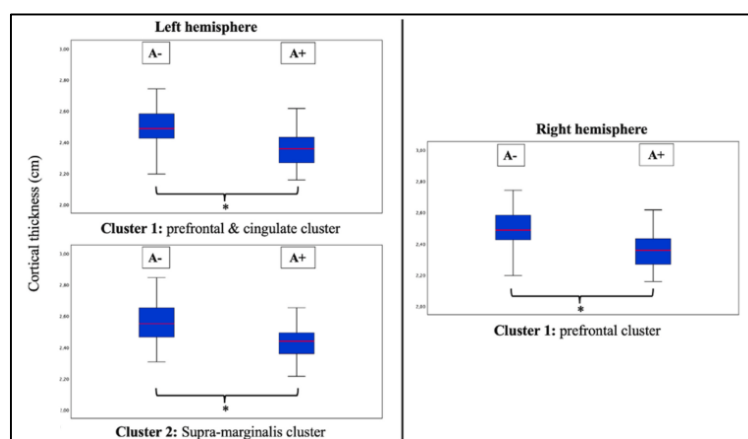


Figura 3.5. Boxplots de clusters significativos de la reducción cortical en pacientes con (A+) y sin (A-) ansiedad. \* = p-value < 0.05 (Carey et al., 2020).

A lo expuesto en lo precedente, Carey et al., (2021) sumaron nueva información mediante una revisión sistemática. En este caso, a) sí se evidenció un cambio en el volumen de la amígdala con una disminución de materia gris; b) una disminución del volumen de la corteza cingulada anterior; c) un incremento de la CF entre la amígdala y la corteza orbitofrontal y el hipocampo; d) un incremento de la CF entre el estriado y la corteza prefrontal, temporal e ínsula; y e) una reducción de la CF entre la corteza prefrontal y corteza orbitofrontal, hipocampo y amígdala.

El segundo circuito implicado es el circuito límbico-cortical-estriado-talámico. Este conecta la corteza cingulada anterior e ínsula, la corteza prefrontal, los ganglios basales y el tálamo, con la finalidad de modular el estado de ánimo y el comportamiento (Figura 3.6a). En el contexto de la ansiedad en la EP, se ha identificado a) una reducida CF entre la corteza cingulada anterior y el cuerpo estriado; b) una reducción de la actividad dopaminérgica y noradrenérgica en el cuerpo estriado, tálamo y locus cerúleo; y c) una reducida actividad serotoninérgica en el tálamo (Figura 3.6b) (Carey et al., 2021).

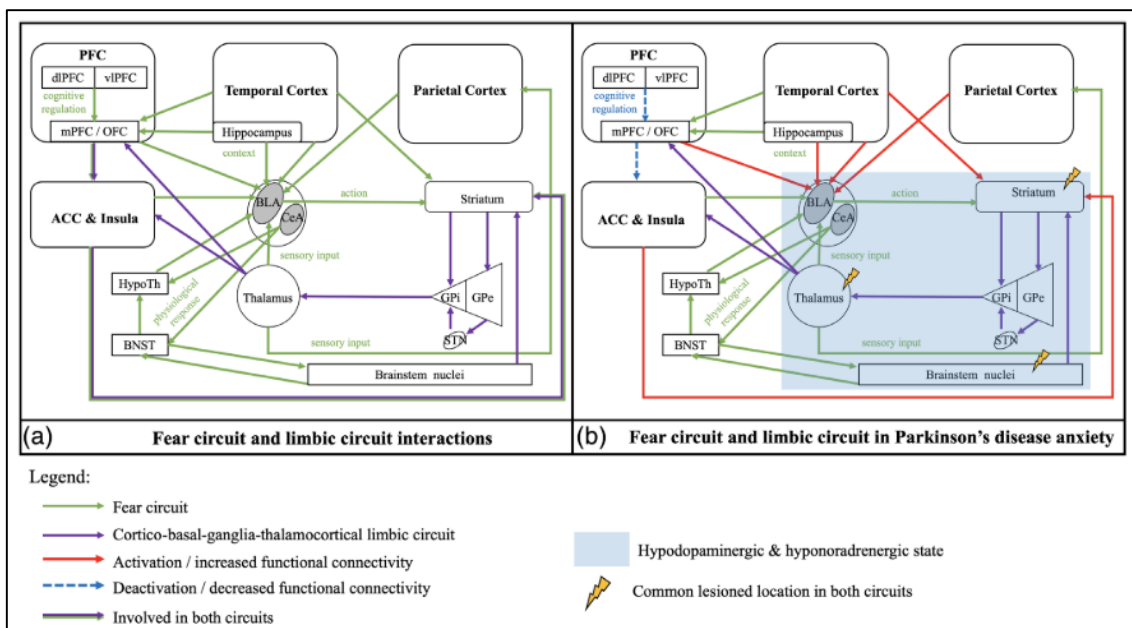


Figura 3.6. Representación esquemática del circuito del miedo y el circuito límbico-cortical-estriado-talámico en el cerebro humano. (a) modelo de interacciones en un cerebro normal; (b) cambios en los circuitos del miedo y límbico en la ansiedad relacionada a la EP. El área en azul representa una disminución de la unión a sus receptores por parte de la DA y noradrenalina (Carey et al., 2021).

El hecho de que la ansiedad haya sido ignorada durante mucho tiempo (Khatri et al., 2020) se refleja en la falta de efectividad de las terapias actuales propuestas para tratar este trastorno psiquiátrico, la cual será fundamentada a continuación.

Hoy por hoy, las terapias farmacológicas propuestas en la gestión de la ansiedad incluyen inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) benzodiacepinas y antidepresivos tricíclicos (Khatri et al., 2020). Resulta importante resaltar que el tratamiento farmacológico para la ansiedad incluye antidepresivos; pero, no existe un ensayo aleatorizado que haya estudiado la efectividad de estos en el manejo de la ansiedad como medida de resultado primario. En cuanto a la efectividad, los antidepresivos tricíclicos (desipramina y nortriptilina) parecen ser preferibles a los ISRS (paroxetina, venlafaxina y atomoxetina). Aunque el citalopram (otro ISRS) podría ser tan eficaz como la desipramina (antidepresivo), pero sin los efectos secundarios que acompañan a los antidepresivos tricíclicos (Abou Kassm et al., 2021). En conjunto, los fármacos disponibles para la ansiedad junto a aquellos antiparkinsonianos (por ejemplo, L-DOPA) están ligados a efectos adversos y desventajas; por lo que se afirma un fracaso en la terapia. En pocas palabras, urge buscar alternativas terapéuticas (Khatri et al., 2020).

### *3.2.2. Depresión.*

La depresión es común en la EP; se asocia una mayor severidad de la misma con una mayor gravedad de la EP (Lubomski et al., 2020). Además, crea un impacto negativo en la calidad de vida de las personas, lo cual puede ser ejemplificado mediante el siguiente estudio: se analizó la brecha existente entre la calidad de vida actual y deseada (esta última en base a esperanzas o expectativas) en personas mayores con EP, pacientes con epilepsia y personas sanas de la misma edad (EP, epilepsia y control). Los resultados demostraron una disminución de la calidad de vida actual y, por tanto, una brecha mayor en pacientes con EP y depresión (Figura 3.7) (Prell et al., 2020).

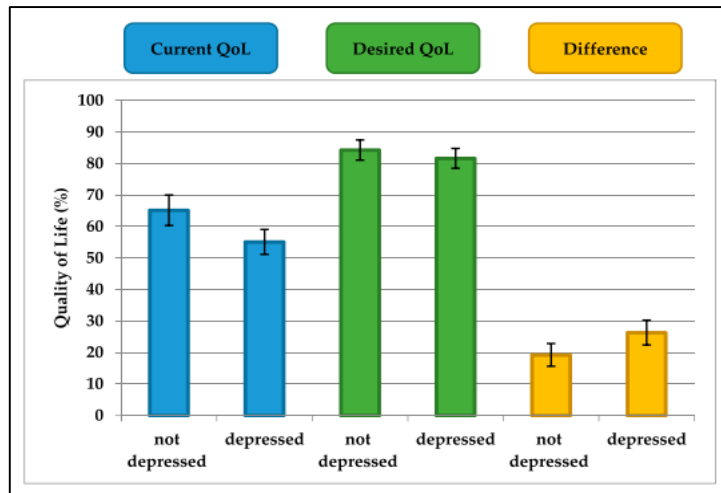


Figura 3.7. Depresión y calidad de vida en la EP. Media de la calidad de vida actual, calidad de vida deseada y diferencia entre ambas en pacientes con EP. Fuente: (Prell et al., 2020).

En cuanto a la base neuropatológica de la depresión en la EP, se distinguen cambios anatómicos, funcionales y neuroquímicos (Assogna et al., 2019).

Desde el punto de vista neuroquímico, la DA está especialmente implicada en la EP y depresión. Un estudio midió los niveles de neurotransmisores en el líquido cefalorraquídeo en dos grupos de personas con EP (con y sin depresión). Se obtuvo un nivel significativamente reducido de la DA en pacientes con depresión en comparación al grupo control ( $p=0.011$ ) (Lian et al., 2020). Sin embargo, la depresión en la EP va más allá de una degeneración dopaminérgica. Se ha descrito también una reducción en los niveles de 5-HT y noradrenalina (Mendonça et al., 2020). En este escenario, se plantea que la depresión podría implicar al sistema dopaminérgico en etapas tempranas de la enfermedad y al sistema serotoninérgico en etapas avanzadas (Assogna et al., 2019).

Los procesos fisiopatológicos que podrían estar implicados en la reducción de los neurotransmisores mencionados son la neuroinflamación y la disbiosis (Mendonça et al., 2020).

En primer lugar, una microglía proinflamatoria y astrocitos reactivos liberan moléculas neuroinflamatorias (citoquinas proinflamatorias, catabolitos de triptófano, ROS y nitrógeno reactivo) que conducen a la muerte neuronal y consecuentemente a la reducción de los neurotransmisores DA, 5-HT y

noradrenalina (Figura 3.8) (Mendonça et al., 2020). Tratando de corroborar la neuroinflamación ligada a la depresión, Lian et al., (2020) midieron los factores neuroinflamatorios presentes en el líquido cefalorraquídeo de personas con EP. Los resultados demostraron que el nivel de FNT- $\alpha$  era significativamente mayor en el grupo con depresión en comparación a aquel que no la sufría ( $p=0.022$ ).

En segundo lugar, cabe resaltar que la contribución de la disbiosis a la depresión en la EP no está del todo clara. Sí que es cierto que se ha planteado un perfil de microbiota intestinal específico para estos sujetos. En este sentido, la depresión comórbida en la EP está asociada con un aumento en los niveles de *Christensenella minuta*, *Clostridium disporicum* y *Oscillibacter valericigenes* (Figura 3.8) (Alifirova et al., 2017 como se citó en Mendonça et al., 2020). En resumen, la alteración de nuestra microbiota intestinal podría tener un papel clave en la depresión.

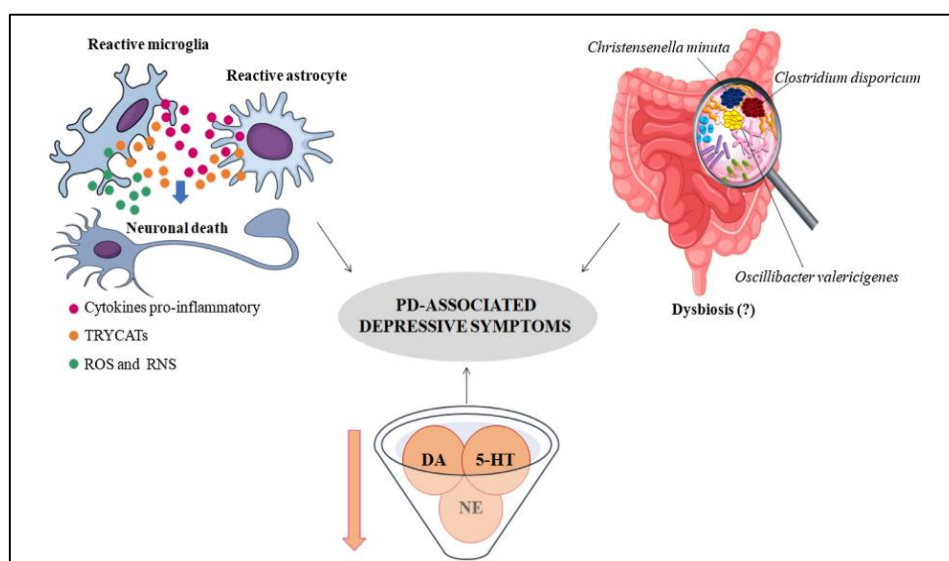


Figura 3.8. Procesos fisiopatológicos que subyacen a síntomas depresivos en la EP (Mendonça et al., 2020).

Desde los puntos de vista anatómico y funcional sobre la depresión en la EP, se ha identificado una alteración en la integridad de la sustancia blanca del sistema límbico-frontal. Un estudio analizó las diferencias microestructurales de la sustancia blanca en tres grupos: control sano, pacientes con EP sin depresión, y pacientes con EP y depresión. Para ello, se usó un método de resonancia magnética (imágenes con tensor de difusión) y se estimaron unos índices de

imagen por resonancia magnética, entre ellos la difusividad axial y difusividad media. De forma breve, este método caracteriza el movimiento de moléculas de agua en el cerebro, lo que permite determinar la composición microestructural de la sustancia blanca. Primero, la difusión de agua en paralelo a los fascículos de la sustancia blanca define a) el índice de difusividad axial; y valores alterados de este índice reflejarían un daño axonal. Segundo, la alta direccionalidad en la difusión de agua a través del haz o grupo de axones y la baja densidad de tejido implicaría b) una alta difusividad media. La comprensión de estos conceptos permite entender los resultados propuestos por el estudio: pacientes con EP y depresión presentaron los valores más altos de a) difusividad axial en el cuerpo calloso, corona anterior derecha irradiada y parte del hipocampo izquierdo del cíngulo; y b) difusividad media en la parte del hipocampo izquierdo del cíngulo. Recapitulando, se obtiene a) una disminución de la densidad neuronal y b) una pérdida de tejido, que reflejarían una lesión en la sustancia blanca (Li et al., 2020).

Por otro lado, la desnaturalización de la proteína  $\alpha$ -sinucleína también parece estar implicada; pues, además de ocurrir en los núcleos basales, también sucede en el locus cerúleo, núcleos del rafe y otras estructuras asociadas con la depresión (Ryan et al., 2019).

Desde el punto de vista genético, se ha investigado el papel que ciertas mutaciones podrían tener en la relación genotipo-fenotipo. Así, se ha demostrado una correlación entre la mutación de *Parkin* y la depresión, lo que le convierte en un posible predictor de síntomas depresivos en la EP (Song et al., 2020).

La depresión supone una dificultad añadida en el manejo de la EP y, sin embargo, es poco tratada (Dobkin et al., 2020). Frecuentemente se opta por un tratamiento unimodal, el cual actúa en un sistema de neurotransmisor/receptor específico en el cerebro. En algunos casos, actúa sobre dos sistemas (es el caso de 5-HT y noradrenalina) (Assogna et al., 2019). Una alternativa a estos tratamientos son los ISRS (Mendonça et al., 2020).

Atendiendo a la base fisiopatológica de la depresión y su complejidad en cuanto a cambios neuroquímicos, anatómicos y funcionales (Assogna et al., 2019)

resulta esencial que la evaluación de terapias antidepresivas tenga en cuenta dicha complejidad y abarque los dominios motores y no motores. Además, el tratamiento destinado a aliviar síntomas motores (L-DOPA) podría acentuar las alteraciones monoaminérgicas, exacerbando la depresión. Esto revela la necesidad de seguir aprendiendo en el campo de estrategias terapéuticas para así lidiar con ella.

### 3.3. Estrategias terapéuticas.

#### 3.3.1. Productos naturales.

- **Cannabidiol (CBD).**

Recapitulando, el ECS desempeña un papel fundamental en el mantenimiento de la homeostasis celular, modulación del estrés oxidativo, y una función neuroprotectora. En el contexto de la EP, este sistema se encuentra desregulado (Reddy et al., 2020; Dash et al., 2021; Cooray et al., 2020; Patricio et al., 2020). Atendiendo a estas consideraciones, ciertos compuestos cannabinoides externos han ganado especial atención debido a su capacidad de interacción con el ECS. Este es el caso del cannabidiol (CBD) (Figura 3.9), el segundo cannabinoide más abundante extraído de la planta *Cannabis sativa* (Rieder, 2020).

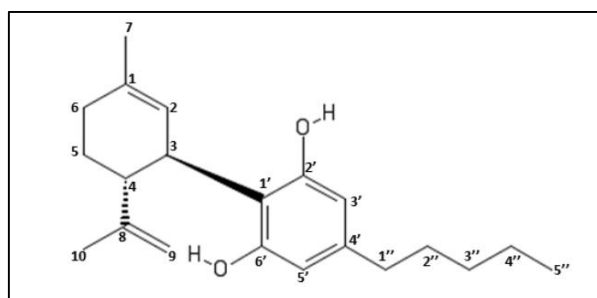


Figura 3.9. Estructura química del cannabidiol (Silvestro et al., 2020).

El CBD resulta una molécula atractiva gracias a sus efectos antiinflamatorios y antioxidantes (Dash et al., 2021); por tanto, desempeña un papel neuroprotector que permite prevenir la neurodegeneración. De forma más concreta, el CBD tiene la capacidad de disminuir la proliferación de un tipo de célula glial (los

astrocitos) que en última instancia sería responsable de generar la neuroinflamación y neurodegeneración características en la EP (Cooray et al., 2020). Sus propiedades antiinflamatorias también conducen a la disminución de citoquinas proinflamatorias y al incremento en la síntesis de citoquinas antiinflamatorias. Sus efectos antioxidantes se reflejan mediante el incremento en la actividad de los complejos mitocondriales I, II, II-III y IV (Figura 3.10) (Patricio et al., 2020). En contraste, una reciente revisión señala que estudios clínicos no han podido probar su papel neuroprotector, pues no se determinó una modulación significativa del factor neurotrófico derivado del cerebro (Dash et al., 2021).

Además, el CBD podría modular el sistema de aclaramiento de proteínas y evitar su desplegamiento. Esta afirmación vinculada al hecho de que la EP es una proteinopatía, con “el plegamiento de la proteína  $\alpha$ -sinucleína” como sello distintivo, adquiere un gran valor. El CBD podría revertir la proteinopatía y detener la neurodegeneración (Dash et al., 2021).

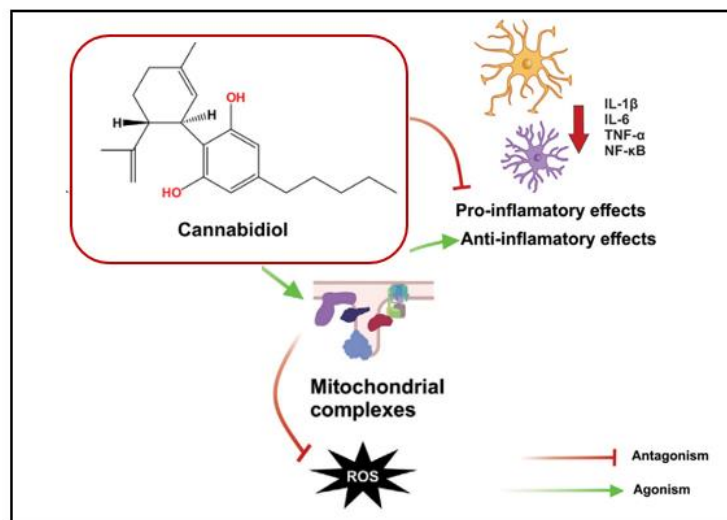


Figura 3.10. El CBD refleja efectos antiinflamatorios por la disminución de citoquinas proinflamatorias y el incremento en la síntesis de citoquinas antiinflamatorias; y efectos antioxidantes mediante el incremento en la actividad de los complejos mitocondriales I, II, II-III y IV (Patricio et al., 2020).

A pesar del potencial demostrado por esta molécula y su papel neuroprotector confirmado en modelos animales de la EP, también ha desencadenado efectos

tóxicos en pacientes mediante una administración directa (Cooray et al., 2020). Además, se han asociado efectos adversos al CBD. Para ejemplificarlo, un estudio abierto (dosis-dependiente) trató de determinar la seguridad y tolerabilidad del CBD en la EP. Para ello, 13 participantes iniciaron el tratamiento con 5 mg/kg/día hasta el objetivo máximo (20-25mg/kg/día) o dosis tolerada. Estos consiguieron alcanzar la dosis máxima dentro del rango de tolerabilidad y la mantuvieron durante 10-15 días, tras lo cual la administración fue detenida. Los resultados reflejan que el 100% de participantes mostró efectos secundarios, aunque fueron mayormente leves; los más frecuentes fueron diarrea (84.6%), somnolencia (69.2%) y fatiga (61.5%). Cabe destacar que una dosis relativamente alta dio lugar a niveles elevados de enzimas hepáticas en algunos pacientes; este patrón de cambios enzimáticos pudo deberse a una colestasis idiopática y, con menor probabilidad, a una hepatitis granulomatosa o ductopenia. Este hecho se desconoce, pues las pruebas hepáticas se normalizaron y no se realizó biopsia de hígado (Leehey et al., 2020).

Pese a los efectos beneficiosos del CBD, no siempre ha conseguido una mejora en la depresión y ansiedad; el último estudio expuesto no mostró diferencias significativas para estos dos trastornos psiquiátricos ( $p=0.440$  y  $p=0.783$ , respectivamente) (Leehey et al., 2020). Otros estudios sí han demostrado mejoras en la ansiedad. Un ejemplo de eso es un estudio donde voluntarios sanos realizaron un discurso en público y el CBD consiguió mejorar puntuaciones del factor de ansiedad (determinadas por una escala de valoración del estado de ánimo); por tanto, este hecho prueba sus efectos ansiolíticos. (J. A. Crippa et al., 2018). En el contexto de la EP, efectos ansiolíticos han sido probados en estudios preclínicos y clínicos. Sin embargo, el número de ensayos es limitado, con muestras pequeñas y de duración corta (J. A. S. Crippa et al., 2019).

- **Curcumina.**

Los alimentos funcionales de origen vegetal se distinguen por su contenido en polifenoles, compuestos activos beneficiosos para la salud. Un ejemplo sería el polifenol curcumina (Figura 3.11), el principal componente de la cúrcuma (*Curcuma longa L*). La curcumina ha sido usada por la medicina tradicional india, y es un componente clave de especies dietéticas; destaca por sus actividades

antioxidante, antiinflamatoria, antiapoptótica y neurotrófica (Tizabi et al., 2019; Mandal et al., 2020).

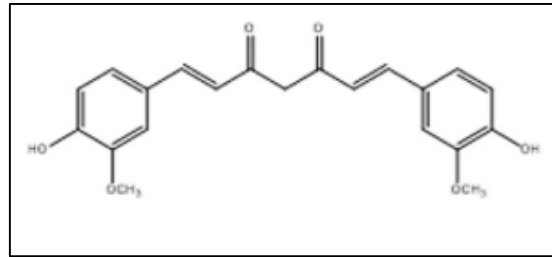


Figura 3.11. Estructura química de la curcumina (Maurya et al., 2021).

Se han evidenciado mecanismos neuroprotectores de la curcumina en la EP: actúa frente a la neuroinflamación, estrés oxidativo, acumulación de tóxicos en el cerebro, disfunción mitocondrial, agregación proteica, inhibición del proteosoma, entre otros (Figura 3.12). Además, se han señalado diversos mecanismos de acción de la curcumina como antidepresivo: contribuye a la neurogénesis en el hipocampo y corteza frontal; restauración de la disfunción del eje HPA; liberación de neurotransmisores como DA, noradrenalina y 5-HT; reducción de óxido nítrico; y modulación de factores de crecimiento. También posee efectos antioxidantes y antiinflamatorios (Figura 3.13) (Mandal et al., 2020).



Figura 3.12. Mecanismos neuroprotectores de la curcumina en la EP (Mandal et al., 2020).

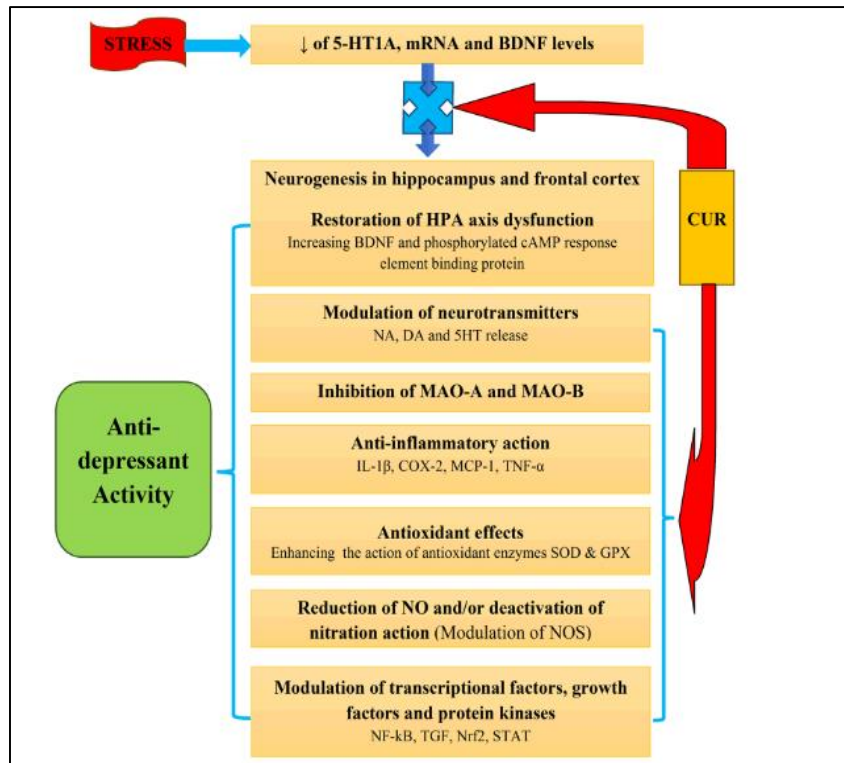


Figura 3.13. Probable mecanismo de acción de la curcumina como antidepresivo (Mandal et al., 2020).

Sin embargo, la literatura científica existente sobre la efectividad de la curcumina es limitada. La principal razón es la incapacidad de lograr el aprovechamiento de su potencial biomédico por diversos motivos: baja solubilidad, incompleta absorción en el intestino y acelerada tasa de metabolización que conlleva su rápida eliminación del cuerpo. Dada su baja biodisponibilidad, la nanotecnología y un sistema de distribución de medicamento se presentan como promesas para mejorarla y superar dicha limitación (Mandal et al., 2020).

- **Otros compuestos naturales.**

Productos naturales como el resveratrol, flavonoides, sulforafano y ginsenosido podrían regular los fenotipos de la microglía y controlar el desequilibrio redox en la EP. Con la intención de determinar el efecto neuroinflamatorio de estos productos naturales, junto a los expuestos anteriormente (cannabidiol y curcumina), un estudio dirigió el foco de atención hacia una proteína que funciona como marcador microglial: Iba1. Esta proteína se localiza en el

citoplasma de la microglía y su expresión aumenta cuando esta célula glial se activa. Entonces, se trató de medir la afinidad de estos productos naturales para unirse a la proteína Iba1, considerando la energía de unión requerida en la interacción proteína-ligando. En este sentido, cuanto menor fuera la energía requerida para la unión, mayor sería la afinidad; se muestra una menor energía de unión con resveratrol y ginsenósido (Tabla 3.1). En virtud de los resultados, se sugiere que una regulación de los fenotipos de la microglía mediada por los productos naturales expuestos podría lidiar con la neuroinflamación y desequilibrio redox en la EP (Maurya et al., 2021).

Tabla 3.1. Análisis de la interacción proteína-ligando en el análisis Iba1-compuestos naturales. Se muestra una menor energía de unión con resveratrol y ginsenósido (Maurya et al., 2021).

S.No	Protein	Compound	RMSD	Binding energy (Kcal/Mol)	Inhibition constant (Ki) ( $\mu\text{M}$ )	No of H bonds (drug-enzyme)	Amino acid involved in the interaction
1	Iba1	Curcumin	53.495	-4.79	306.23	3	Gln20, Leu59, Arg72
2	Iba1	Cannabidiol	241.650	-4.84	281.83	3	Arg23, Asp64
3	Iba1	Ginsenosides	22.641	-6.83	9.38	1	Lys17
4	Iba1	Resveratrol	58.577	-6.29	24.55	3	Glu92, Val93, Arg114
5	Iba1	Sulforane	18.741	-3.36	3.45	1	Arg114A

Otra propuesta terapéutica de origen natural es el flavonoide hesperidina. Un estudio reflejó una mejora significativa en comportamientos de ansiedad y depresión en ratones lesionados con 6-OHDA ( $p < 0.05$ ) (Antunes et al., 2020). Primero, atenuó los niveles de citoquinas proinflamatorias: FNT- $\alpha$ , interferón  $\gamma$ , interleuquina 1 beta, interleuquina 2, interleuquina 6 ( $p < 0.05$ ). Segundo, aumentó los niveles de factores neurotróficos en el cuerpo estriado de ratones 6-OHDA: neurotrofina 3, factor neurotrófico derivado del cerebro y factor de crecimiento nervioso ( $p < 0.05$ ). Por último, incrementó los niveles de DA en el cuerpo estriado, mostrando su papel protector frente a la alteración de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra pars compacta ( $p < 0.05$ ). Se concluyó así que la hesperidina es capaz de modular la producción de citoquinas, niveles de factores neurotróficos e inervación dopaminérgica en el estriado; y de ejercer un efecto ansiolítico y antidepresivo contra la neurotoxicidad inducida mediante 6-OHDA (Figura 3.14).

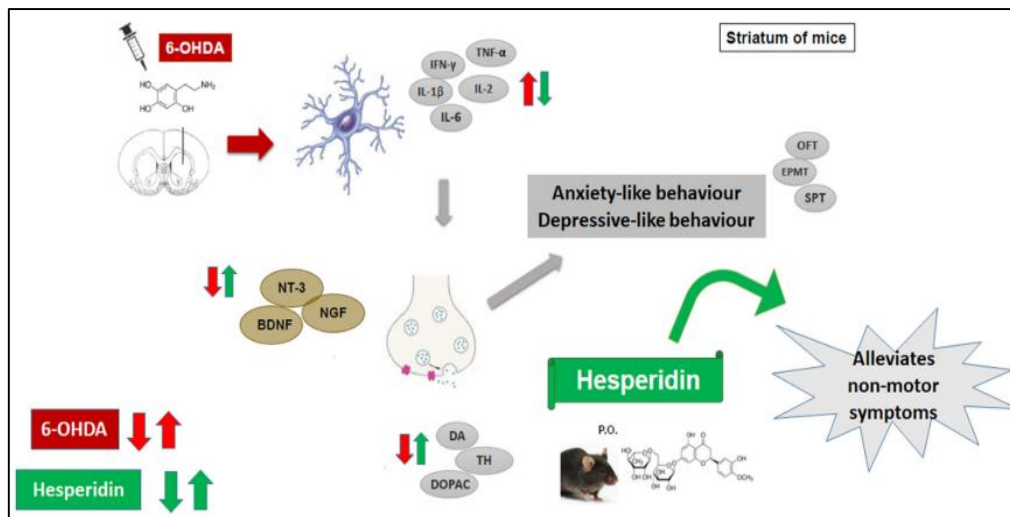


Figura 3.14. Efecto de un tratamiento oral con hesperidina (50 mg/kg; 28 días) en alteraciones del comportamiento, niveles de citoquinas, sistema dopaminérgico, niveles de factores neurotróficos y neuronas positivas para la enzima Tirosina Hidroxilasa (Antunes et al., 2020).

### 3.3.2. Terapia cognitivo-conductual (TCC).

La terapia cognitivo-conductual (TCC) se plantea como una oportunidad para mejorar la calidad de vida en aquellos pacientes con EP que sufren ansiedad y depresión. Esta terapia es capaz de identificar pensamientos negativos (ejs.: “no tengo el control” “me siento indefenso o incapaz”) y ciertos comportamientos (ejs.: preocupación excesiva, falta de ejercicio) para actuar en base a ellos y ayudar a estas personas a implementar hábitos saludables (Dobkin et al., 2020).

Un estudio exploratorio implementó sesiones de TCC tanto de forma física como por videoconferencia. Los participantes fueron asignados de forma aleatoria en la fase de línea de base (2, 4 o 6 semanas), seguida de 12 sesiones de TCC (12 semanas) y 2 evaluaciones posteriores al tratamiento. Durante la fase de línea de base, los participantes completaron semanalmente un informe online sobre la ansiedad y depresión experimentadas. La fase de intervención consistió en la participación de una hora semanal de TCC siguiendo un protocolo con cinco módulos centrales: 1) conciencia focalizada en el presente, 2) flexibilidad cognitiva, 3) evasión emocional y conductas impulsivas, 4) conciencia y tolerancia de sensaciones físicas, y 5) exposición emocional; y otros módulos sobre psicoeducación y motivación. Mientras tanto, se hizo un seguimiento del progreso en puntuaciones de ansiedad y depresión. Los resultados mostraron

reducciones significativas de ambas en 7/9 pacientes. (Reynolds et al., 2019). Estos datos son consistentes con un ensayo controlado aleatorizado en el que los participantes se dividieron en dos grupos (grupo control y grupo intervención). Ambos se beneficiaron del tratamiento habitual: medicación antidepresiva y acceso a psicoterapia. De forma adicional, uno de ellos se benefició de la TCC vía telefónica. Esta terapia se centró en la autogestión de la EP mediante la colaboración proactiva con el equipo de cuidado. Esta pretendía solventar problemas con la EP y mejorar la calidad de vida mediante un tratamiento general y otro más específico. El primero se enfocó en necesidades poblacionales: la activación conductual, el manejo de la ansiedad y la higiene de sueño. El segundo, fue personalizado y trató de mejorar la respuesta adaptativa a las preocupaciones más urgentes con el fin de mejorar el estado de ánimo y salud: ejercicio físico, adherencia a la medicación y facilidad en derivar a terapias complementarias. Así, se concluyó una mejora significativa en cuanto a la depresión, ansiedad y calidad de vida en la EP en el grupo intervención en comparación al grupo control (Dobkin et al., 2020).

Finalmente, una revisión exploró el efecto de la TCC en la EP, y resultó ser favorable. Se evidenció una reducción de síntomas depresivos y de ansiedad en los pacientes con EP en comparación a aquellos que no recibieron sesiones de esta técnica. Además, su éxito también se debió al mantenimiento y sostenibilidad en la gestión de la EP por parte de los sujetos (Zhang et al., 2020).

### *3.3.3. Ejercicio físico.*

El ejercicio físico destaca por su influencia en diferentes procesos fisiopatológicos como autofagia, respuestas antioxidantes y antiinflamatorias, supervivencia celular, rutas apoptóticas y neurogénesis. Entre la multitud de beneficios que ofrece, se encuentra la reducción de estrés, ansiedad y neuroinflamación. En relación a la EP, el ejercicio físico ha conseguido mejorar la marcha, el equilibrio y la cognición; y disminuir la progresión de la enfermedad y la agregación de la proteína  $\alpha$ -sinucleína en el cerebro (Mahalakshmi et al., 2020). Dado su papel protector, el ejercicio físico puede ser planteado como una ventana de oportunidad para la mejora de la ansiedad en la EP.

Granziera et al., (2020) proponen las intervenciones marcha nórdica y marcha grupal entre personas con EP, pues son actividades grupales de intensidad moderada al aire libre que tienen la capacidad de mejorar la ansiedad ( $p=0.043$ ), calidad de vida ( $p=0.003$ ) y síntomas no motores ( $p=0.003$ ), entre más factores.

Por otro lado, la ansiedad se relaciona con una limitación en el procesamiento de la información captada por los sentidos. En el contexto de la EP, un ensayo controlado aleatorizado planteó que la ansiedad podría ser aliviada focalizando la atención en una retroalimentación sensorial experimentada durante un ejercicio basado en lograr objetivos. Para probar esta hipótesis, 48 participantes con EP fueron repartidos de forma aleatoria en tres grupos. Dos grupos llevaron a cabo un programa de ejercicio. Respectivamente, la atención fue focalizada en sensaciones percibidas durante y tras un determinado ejercicio, y en factores externos al ejercicio. El tercer grupo no participó en ningún programa de ejercicio. Se completaron 33 sesiones de una hora durante 11 semanas, y se midieron los niveles de ansiedad pre y post-intervención mediante una Escala de Ansiedad (PAS) con tres secciones de ansiedad: persistente, esporádica y evitable. Los resultados demostraron una disminución significativa en los niveles de ansiedad persistente y episódica en el primer grupo (Figura 3.15). Se concluyó que centrar la atención en la información que brinda un ejercicio basado en el logro de objetivos mejora la ansiedad. De esta manera, esta práctica es propuesta como una terapia adyuvante destinada a la mejora de la ansiedad (Beck et al., 2020).

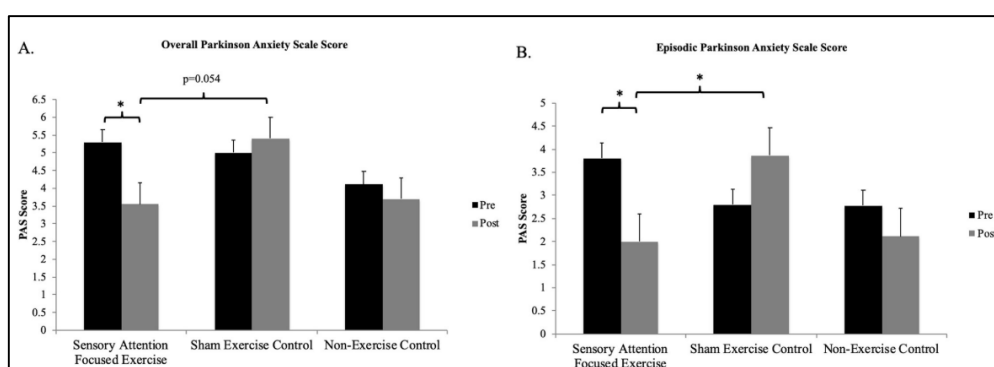


Figura 3.15. Efecto del ejercicio en la ansiedad. (A) Puntuaciones de una escala de ansiedad persistente en la EP y (B) puntuaciones de una escala de ansiedad esporádica en participantes con EP que llevaron a cabo un ejercicio basado en centrar la atención en la retroalimentación sensorial, un ejercicio basado en la concentración en factores externos (control 1), y en participantes que no participaron en ninguna intervención (control 2). \* indica diferencias estadísticas significativas  $p < 0.05$  (Beck et al., 2020).

En cuanto a la depresión, un estudio transversal evidenció que el ejercicio físico puede ejercer un efecto positivo sobre ella y también mejorar la calidad de vida de pacientes con EP. Primero, demostró una relación consistente entre la depresión y la calidad de vida de los sujetos ( $p < 0.05$ ). Segundo, sostuvo que el hábito de realizar ejercicio de forma previa al diagnóstico puede reducir la probabilidad de sufrir depresión: entre los participantes que realizaban ejercicio con anterioridad al diagnóstico, un 49.02% sufrió depresión, frente a un 88.89% de aquellos que afirmaron no tener como hábito realizar ejercicio físico ( $p = 0.03$ ) (Koutsouras et al., 2020).

#### 3.3.4. Ejercicios cuerpo-mente.

El primer ejercicio cuerpo-mente propuesto es el yoga. Se trata de una práctica espiritual y de meditación que ha sido incorporada como entrenamiento fitness para mejorar la condición física, y como ejercicio de relajación. Este incluye movimientos coordinados, respiración profunda y meditación centrada en una conexión cuerpo-mente. El yoga no solo podría mejorar síntomas motores, sino que podría ser incluido en un programa destinado a la mejora de síntomas no motores (Deuel y Seeberger, 2020), como la ansiedad y depresión.

Un estudio trató de comparar el efecto sobre la ansiedad, depresión, salud física, bienestar espiritual y calidad de vida de un programa de yoga incorporando el “mindfulness” frente a un entrenamiento de fuerza y resistencia en pacientes con una leve-moderada EP. Se trató de un ensayo clínico aleatorizado, en el que participaron 187 adultos. Fueron excluidos los participantes que habían recibido cualquier tipo de tratamiento farmacológico (ej.: antidepresivos), o quirúrgico (ej.: estimulación profunda del cerebro), y aquellos que entonces participaban en un ensayo farmacológico y programa de ejercicio diferente. De igual forma, no participaron aquellos con una alteración cognitiva significativa u otras condiciones debilitantes (ej.: alteraciones en la visión o auditiva). De forma aleatoria, los participantes fueron repartidos en un programa de yoga-mindfulness (YM-EP) y un programa de fuerza y resistencia (FR-EP) (1:1). Las intervenciones en ambos grupos fueron de 90 y 60 minutos respectivamente. Las evaluaciones fueron llevadas a cabo tras 8 semanas (T1) y 20 semanas (T2). Los resultados reflejaron que los participantes en YM-EP mostraban una mejora

superior que aquellos en el grupo FR-EP, especialmente, en la ansiedad, depresión, bienestar espiritual y calidad de vida. En definitiva, un programa de yoga-mindfulness demostró ser tan eficaz como un entrenamiento de fuerza y resistencia en cuanto a la mejora de la disfunción motora y movilidad, pero con un beneficio adicional: la mejora de síntomas de ansiedad y depresión en pacientes con una leve-moderada EP (Kwok et al., 2019). Sin embargo, el yoga no siempre ha demostrado ejercer un efecto positivo sobre ciertos síntomas no motores en la EP. Por ejemplo, un estudio evidenció que el yoga mejoró el equilibrio y dolor lumbar, pero no la ansiedad en personas con EP (Myers et al., 2020).

En segundo lugar, se propone el Tai Chi, un arte marcial tradicional chino dirigido al bienestar físico y mental. Esta práctica incorpora movimientos complejos y disciplinados con el fin de lograr un equilibrio dinámico mediante una respiración y meditación. Una revisión reciente afirma que son pocos los estudios que evalúan los efectos de un programa de Tai Chi en síntomas no motores, a pesar de que algunos resultados dejan entrever que podría tener un efecto positivo en la calidad de vida de estas personas (Deuel y Seeberger, 2020).

En tercer lugar, similar al Tai Chi, el Qigong se presenta como otra práctica tradicional china en la que se incorporan movimiento, postura, respiración y meditación. Parece que esta práctica ha ganado interés en ensayos clínicos aleatorizados dirigidos a la EP (Deuel y Seeberger, 2020).

Una revisión sistemática con meta-análisis evaluó los efectos que ejercicios cuerpo-mente (Yoga, Tai Chi y Qigong) tenían sobre la función motora, síntomas depresivos y calidad de vida de pacientes con EP. Los resultados mostraron que los ejercicios cuerpo-mente tienen la capacidad de incrementar la felicidad subjetiva, mejorar la calidad de vida, promover la rehabilitación y, lo que es de especial interés en este trabajo, de aliviar la depresión (Yu et al., 2020).

### *3.3.5. Terapia dirigida a la microbiota.*

Se ha planteado que la disbiosis en la EP podría contribuir a la neurodegeneración, y afectar al comportamiento y humor. En este sentido,

evidencias preclínicas y clínicas sugieren que modular la disbiosis podría ser una estrategia prometedora en el alivio de síntomas de enfermedades psiquiátricas como la depresión y ansiedad (Settanni et al., 2021).

El eje microbiota-intestino-cerebro se ha convertido en una diana terapéutica, lo que ha permitido establecer una terapia dirigida a la microbiota destinada a tratar enfermedades neurodegenerativas como la EP. Esta puede estar enfocada a una dieta rica en fibra y baja en grasa, prebióticos, probióticos y un trasplante de microbiota fecal. En el intestino, sus beneficios están relacionados con una reconstrucción de la microbiota, aumento de los AGCC y, por tanto, con una disminución de las bacterias patógenas. Consecuentemente, tiene lugar un alivio de síntomas gastrointestinales, mejora de la función del epitelio intestinal e inhibición de la inflamación intestinal. En el cerebro, la dieta y terapia microbiana puede prevenir la neurodegeneración dopaminérgica, reducir la neuroinflamación y desempeñar un papel neuroprotector. Lo anteriormente expuesto es reflejado por la figura 3.16.

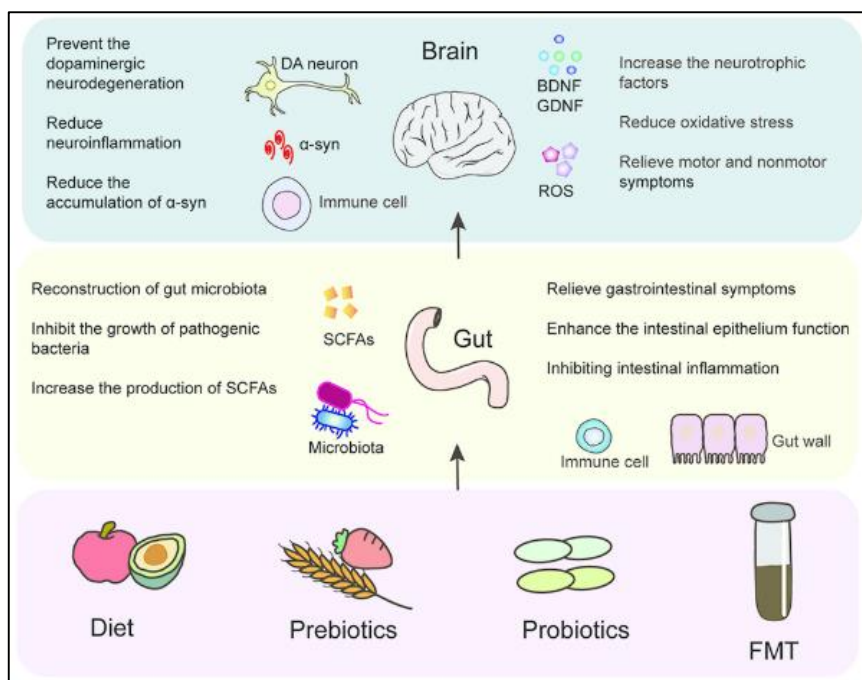


Figura 3.16. Terapia dirigida a la microbiota y su conexión con el eje intestino-cerebro (Wang et al., 2021).

De forma más concreta, los probióticos permiten controlar la microbiota intestinal proporcionando AGCC al hospedador, lo que ejerce un efecto protector en la EP

(Liang et al., 2021). Aquellos probióticos destinados a mejorar de la salud mental han sido denominados “psicobióticos”; y su efecto parece implicar al eje HPA, permeabilidad intestinal e inflamación. Lo más interesante es que su impacto positivo sobre la depresión y ansiedad parece ser consistente entre estudios en humanos y animales. Esto fue establecido en una revisión centrada en el efecto de los psicobióticos sobre trastornos neuropsiquiátricos donde se confirmó su capacidad para proporcionar un beneficio en personas con síntomas de depresión y ansiedad. En resumen, los psicobióticos podrían actuar como antidepresivo y ansiolítico, y ejercer un efecto protector (Tremblay et al., 2021). Los prebióticos, por su parte, estimulan la colonización de microorganismos beneficiosos en el intestino promoviendo la secreción de AGCC, y así, mejorando la patología de la EP (Liang et al., 2021). En resumen, probióticos, prebióticos o una combinación de ambos son capaces de mejorar complicaciones neurológicas mediante un aumento de los AGCC; de reducir la permeabilidad intestinal; y de modular la composición microbiana y rutas inmunes, metabólicas y neuronales. La figura 3.17 representada a continuación simplifica cómo los probióticos y prebióticos podrían mejorar la función cerebral a través del eje intestino-cerebro.

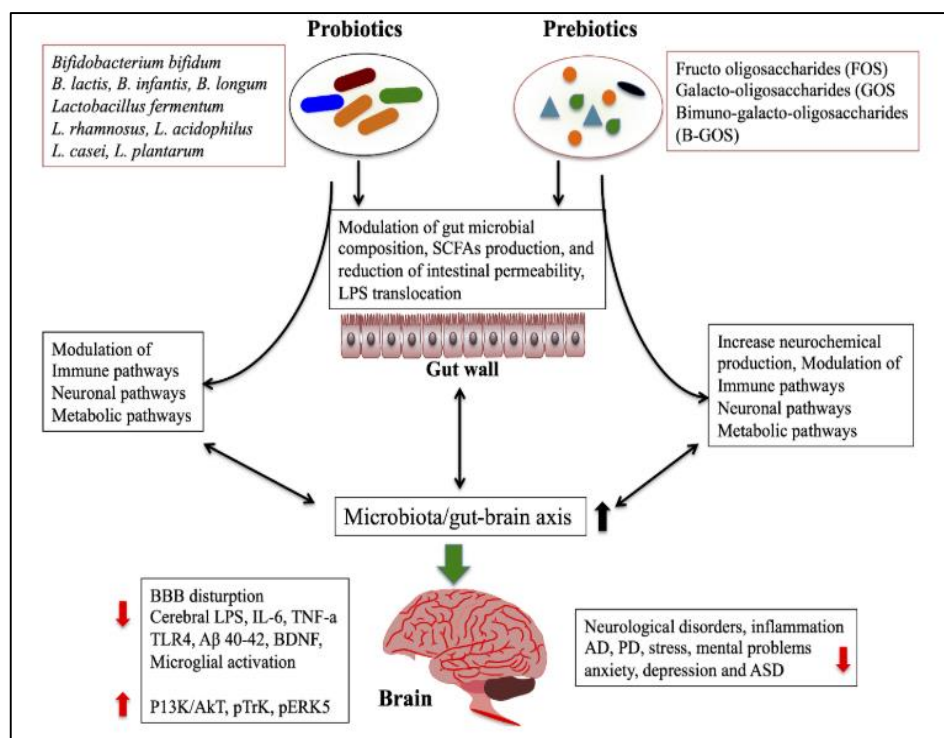


Figura 3.17. Efecto de los prebióticos y probióticos y su efecto en el eje intestino-cerebro (↑↓ indican un aumento y disminución de la regulación) (Suganya y Koo, 2020).

### 3.3.6. *Ibuprofeno.*

En el contexto de la neuroinflamación, el ibuprofeno también se ha propuesto como antidepresivo y antioxidante. Una revisión reciente sostuvo que el ibuprofeno podría actuar sobre los diferentes mecanismos implicados en la EP, como la disfunción mitocondrial, estrés oxidativo y neuroinflamación. Por consiguiente, el ibuprofeno podría ser considerado como un potente agente neuroprotector (Figura 3.18) (Singh et al., 2021).

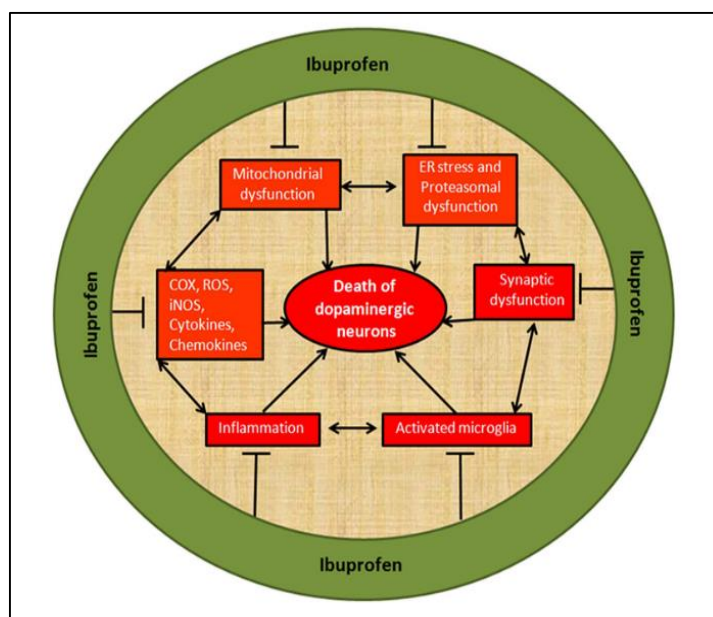


Figura 3.18. Representación esquemática del mecanismo de acción del ibuprofeno durante una condición neurodegenerativa al comienzo de la EP (Singh et al., 2021).

### 3.3.7. *5-hidroxitriptófano (5-HTP).*

El 5 hidroxitriptófano (5-HTP), precursor fisiológico de la 5-HT, se ha planteado como posible tratamiento para la depresión en la EP. Un estudio trató de analizar si una alteración en la neurotransmisión serotoninérgica podría ser responsable de características no motoras en la EP, como la depresión. El experimento consistió en un ensayo clínico a doble ciego y cruzado controlado por un placebo. Algunos pacientes recibieron 50 mg diarios de 5-HTP y otros de placebo durante un periodo de 4 semanas. Posteriormente, se evaluó su efecto en síntomas depresivos en las semanas 4, 8, 12 y 16 mediante la escala de valoración de Hamilton (Hamilton depression rating scale, HDRS). Los resultados revelaron que aquellos pacientes que habían recibido 50 mg de 5-HTP mostraban una

mejoría en los síntomas depresivos con respecto al grupo control (Figura 3.19). En principio, se demuestra el beneficio clínico de 5-HTP para síntomas depresivos en la EP (Meloni et al., 2020).

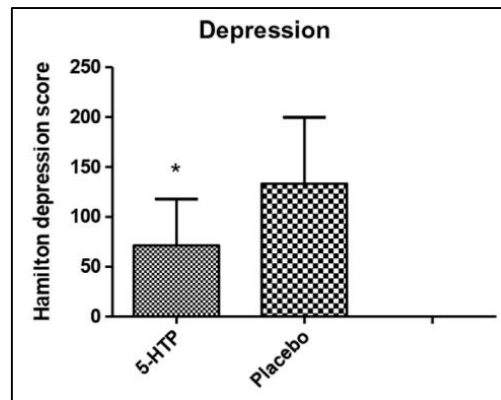


Figura 3.19. Depresión medida mediante la escala de valoración de Hamilton para la evaluación de la depresión (resultado primario). \*P valor < 0.05 (Meloni et al., 2020).

### 3.3.8. Estrategia integradora.

Las estrategias terapéuticas para la EP deben ser enfocadas desde un punto de vista holístico e integrativo. A continuación, se refleja un ejemplo de estrategia integradora en el manejo de la EP, la cual integra cinco áreas que intervienen en los diversos síntomas de la enfermedad: rehabilitación, terapia farmacológica, restaurativa, de mantenimiento y cirugía. La figura 3.20 solo es un ejemplo ilustrativo, es decir, no todo tipo de tratamiento enfocado a la EP debe integrar los cinco componentes, como tampoco seguir este orden (Church, 2021).

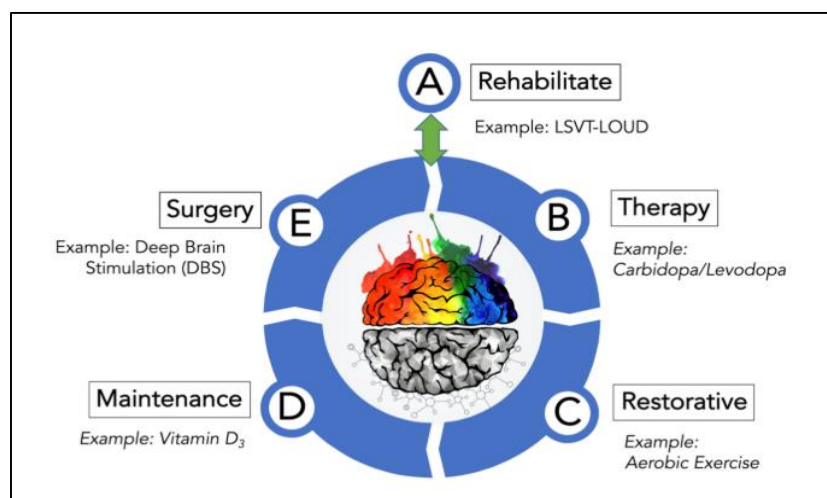


Figura 3.20. Ejemplo de estrategia integradora en el tratamiento de la EP (Church, 2021).

Una vez entendido el concepto de estrategia integradora, sería interesante enfocarlo a la depresión y ansiedad en la EP. Para ejemplificarlo, Ryan et al., (2019) propone un enfoque de tratamiento para un paciente con EP y depresión diagnosticada (Figura 3.21). En primer lugar, se ha de optimizar el tratamiento dopaminérgico con el fin de discernir entre elementos consecuentes de la depresión y signos motores de la EP que puedan llevar a confusión. Mientras tanto, el paciente puede implicarse en una terapia no farmacológica, como por ejemplo el ejercicio físico. En segundo lugar, si los síntomas y signos continúan, se interviene con una terapia farmacológica. En este sentido, es importante distinguir el antidepresivo más apropiado para el sujeto. Luego, podría ser considerada la terapia coadyuvante o monoterapia: el inhibidor selectivo de MAO-B (pocos datos respaldan su uso) y la estimulación magnética transcraneal (la evidencia respalda su uso). Finalmente, la terapia electroconvulsiva solo sería recomendada en el caso más severo, es decir, si el paciente se replanteara el suicidio o se encontrara en gran medida afectado por la depresión.

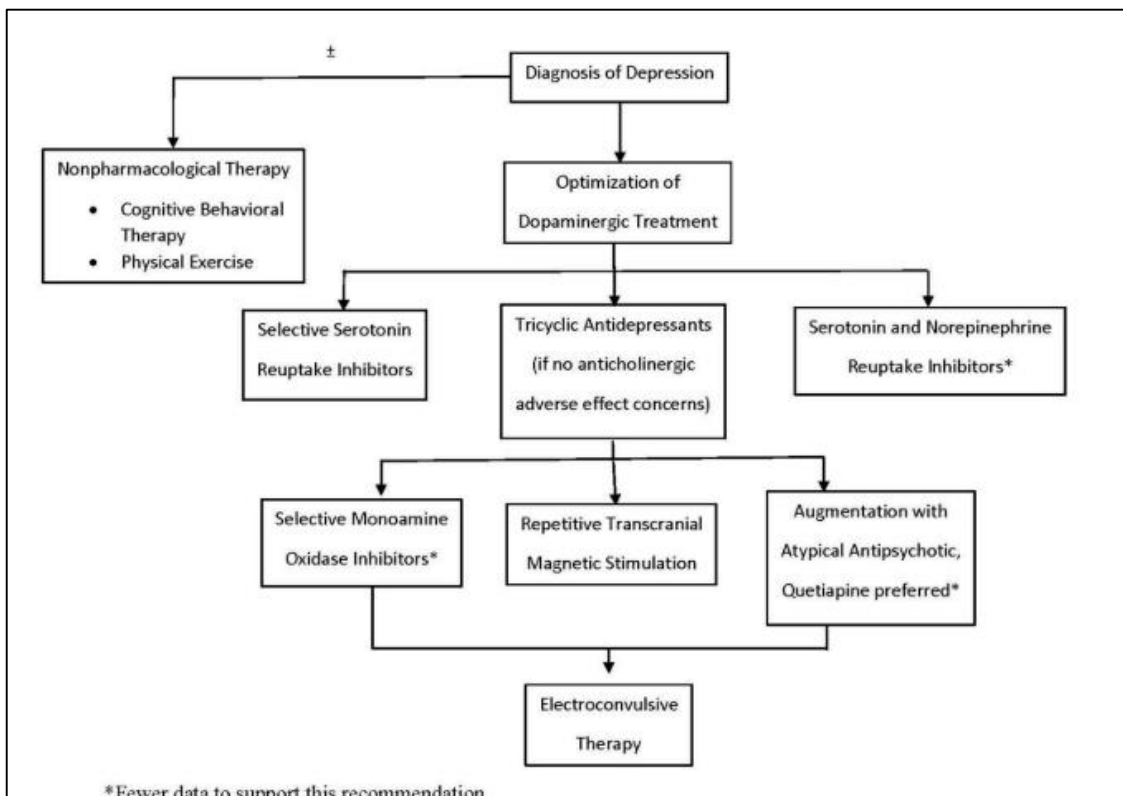


Figura 3.21. Posibles tratamientos para la depresión en la EP (Ryan et al., 2019).

Finalmente, se propone el “tratamiento multimodal complejo”; se trata de una estrategia basada en el tratamiento multidisciplinario (multimodal) e integradora de varios compuestos (complejo). Esta terapia incluye un ajuste de medicamento, un tratamiento no farmacológico y una participación de neurólogos, psiquiatras, fisioterapeutas, terapeutas ocupacionales, terapeutas del lenguaje, enfermeras especialistas en neurología, neuropsicólogos, neurourólogos, gastroenterólogos y dietistas nutricionales. Un estudio observacional evaluó la eficacia de esta estrategia en la mejora de la calidad de vida de pacientes con EP. Sus principales descubrimientos señalan un beneficio en cuanto a síntomas motores y no motores como la depresión, además de una mejor calidad de vida con una percepción de apoyo social, bienestar emocional y menor incomodidad corporal. Sin embargo, los efectos en la calidad de vida y depresión no perduraron semanas después del tratamiento (Scherbaum et al., 2020).

#### **4. DISCUSIÓN.**

El **cannabidiol** destaca por sus efectos antiinflamatorios y antioxidantes; papel neuroprotector; y capacidades para modular el sistema de aclaramiento de proteínas y para evitar su desplegamiento (Patricio et al., 2020; Dash et al., 2021). Aunque su administración no siempre ha supuesto una mejora para la depresión y ansiedad (Leehey et al., 2020), algunos ensayos clínicos han demostrado los efectos ansiolíticos del CBD (Crippa et al., 2019). Entre las limitaciones de los estudios recogidos acerca del CBD se encuentran: ausencia de grupo placebo; sesgos por parte del evaluador tanto en la observación como evaluación mediante la escala de calificación de efectos adversos; y posible dependencia adherida a la dosis (Leehey et al., 2020). Entonces, se requieren ensayos clínicos a doble ciego aleatorizados con muestras más amplias para poder determinar la posible efectividad, mecanismos de acción, perfil de seguridad, tolerabilidad a largo plazo, dosis adecuada y rutas de administración adecuadas del CBD (Dash et al., 2021; Leehey et al., 2020; Cooray et al., 2020; Rieder, 2020).

La **curcumina** es conocida por sus actividades antioxidante, antiinflamatoria, antiapoptótica y neurotrófica (Tizabi et al., 2019; Mandal et al., 2020). Pese a las evidencias mostradas acerca de su papel neuroprotector en la EP, la literatura científica es limitada en cuanto a su eficacia en casos neurodegenerativos. Esto se debe a la baja biodisponibilidad de la curcumina. Ante dicho obstáculo, se propone la nanotecnología como herramienta para solventar este problema. Ciertos estudios ya han propuesto nanoformulaciones para la curcumina; nanopartículas de curcumina podrían facilitar el aprovechamiento de su potencial biomédico (Mandal et al., 2020).

Se han propuesto **otros productos naturales** como resveratrol, ginsenósido, flavonoides y sulforafano. La regulación de los fenotipos de la microglía mediada por estos productos naturales podría lidiar con la neuroinflamación y desequilibrio redox en la EP. Por este motivo, se necesitan estudios en vivo para poder validar estas moléculas como posibles fármacos destinados a la mitigación de las alteraciones en la microglía (Maurya et al., 2021). También se propone un tipo de flavonoide, la hesperidina; ya que ha demostrado una mejora en comportamientos de ansiedad y depresión en ratones lesionados con 6-OHDA (Antunes et al., 2020).

La EP se presenta en un marco de exigencias: seguimiento de un régimen específico de medicación; inicio y compromiso hacia determinadas terapias y ejercicio físico de forma regular; y respuestas ante fluctuaciones motoras impredecibles. En este escenario, la **TCC** se plantea como una potente estrategia terapéutica. Esta terapia destaca por su flexibilidad, ya que puede ser incorporada vía telemática. En otras palabras, se facilita el acercamiento de estas personas a su equipo de cuidado, así como el acceso a servicios de salud mental. No sería necesario vivir cerca o desplazarse para poder beneficiarse de intervenciones adaptadas a la telemedicina y destinadas a mejorar la ansiedad y depresión en las personas afectadas por la EP (Dobkin et al., 2020).

El **ejercicio físico** tiene la capacidad de ejercer un efecto positivo sobre la depresión y ansiedad. Así se ha demostrado mediante la marcha nórdica y marcha grupal (Granziera et al., 2020), ejercicio basado en la atención sensorial (Beck et al., 2020) y el hecho de incorporar el ejercicio físico como hábito regular (Koutsouras et al., 2020). Estos son solo unos ejemplos dentro de un abanico de

posibilidades asequibles y de bajo coste que brinda el ejercicio físico: caminar, correr, ir en bicicleta, saltar a la cuerda, nadar (Mendonça et al., 2020). Se trata de una práctica que no puede enfrentarse a neuropatologías en solitario, pero deja claro su gran potencial como terapia complementaria (Mahalakshmi et al., 2020).

Los **ejercicios cuerpo-mente** han conseguido mejorar de forma significativa síntomas depresivos (Kwok et al., 2019; Yu et al., 2020). Sin embargo, los estudios destinados a medir los efectos de ejercicios cuerpo-mente en la EP son limitados y de poca calidad. Por ello, se reclaman ensayos más rigurosos que describan el papel de los ejercicios cuerpo-mente en la depresión y ansiedad, en el contexto de la EP; y permitan elaborar protocolos específicos que garanticen una intervención científica y eficaz (Yu et al., 2020). Otro asunto a tener en cuenta es que los participantes podrían conocer si pertenecen al grupo experimental de una activa intervención; en este caso, podrían crear una sensación de mejora subjetiva. Este hecho podría ser resuelto mediante un cegamiento de evaluados (Deuel y Seeberger, 2020). Además, futuras investigaciones deberían complementar el subjetivo bienestar manifestado tras estas intervenciones con la identificación de biomarcadores psiconeuroinmunológicos (por ejemplo, cortisol y citoquinas). Esto permitiría corroborar los efectos positivos de estas prácticas en el estrés y las respuestas inflamatorias (Kwok et al., 2019).

Dada la importancia que ha adquirido el eje intestino-cerebro en la fisiopatología de la EP, existe la necesidad de adquirir un conocimiento más profundo sobre la conexión bidireccional establecida entre intestino y cerebro; pues permitiría adherir una **terapia dirigida a la microbiota** en la EP. En este sentido, se buscan modelos animales apropiados para estudiar cómo influye verdaderamente la microbiota en el SNC. Por otro lado, se conocen diversas limitaciones en relación a la microbiota y mayores retos que superar: definir de forma clara una microbiota sana a modo de herramienta para identificar aquel microbioma capaz de conducir a una patología; detectar metabolitos relevantes que brinden información sobre la influencia que ejerce el medioambiente, dieta y fármacos sobre ella; identificar variaciones en la composición de la microbiota entre individuos; transformar la investigación básica en efectos relevantes

clínicos humanos (Liu et al., 2021). En cuanto a los probióticos, estos parecen presentar efectos limitados en la regulación; se desconoce si la microbiota volvería a su estado original una vez cesara el tratamiento. Primero, se requiere una caracterización de los impactos bioquímicos que los probióticos podrían desencadenar en personas afectadas por la EP. Segundo, se busca la formulación de una terapia personalizada enfocada a la especificidad del microbioma. En otras palabras, se pretende identificar el probiótico apropiado para ser incorporado como terapia adyuvante en la EP. Tercero, se necesita una gran inversión en ensayos clínicos para usar probióticos con la finalidad de prevenir y tratar esta enfermedad neurodegenerativa. En cuanto al trasplante, se trata de un campo que necesita ser explorado. Este tratamiento necesita enfrentarse a diferencias individuales, incertidumbre en la duración de su efecto y posibles repeticiones (Castelli et al., 2021).

Los estudios sobre el **ibuprofeno** y **5-HTP** reflejan resultados positivos. Por ello, se necesitan más estudios para corroborarlos y así ser planteados como tratamiento efectivo para la depresión en la EP (Singh et al., 2021; Meloni et al., 2020).

De la necesidad de unir posibles opciones de tratamiento surge la idea de **estrategia integradora en la EP**. Con ella se busca desarrollar un plan de manejo personalizado y exhaustivo para ser incorporado de forma cómoda y fácil en la vida diaria de las personas implicadas. Esta estrategia podría ser una herramienta útil para gestionar síntomas no motores como la depresión y ansiedad en la EP, y mejorar la calidad de vida de las personas afectadas. El **tratamiento multimodal complejo**, concretamente, requiere la identificación de pacientes que podrían beneficiarse de ella y actividades que pudieran mantener su efecto de mejora, por lo que se precisan más estudios (Scherbaum et al., 2020).

## **5. CONCLUSIÓN**

Hoy, son muchas las personas que conviven junto a la ansiedad y depresión, dos trastornos mentales y posibles componentes de la segunda enfermedad neurodegenerativa más común; y que desconocen que estos trastornos psiquiátricos podrían ser un aviso de una neurodegeneración latente. Existe una apremiante necesidad de implementar terapias alternativas a las tradicionales, destinadas a reducir la ansiedad y depresión, así como evitar la pérdida neuronal. En este contexto, se proponen estrategias terapéuticas que destacan por sus efectos antiinflamatorios, antioxidantes y su papel neuroprotector: productos naturales (cannabidiol, curcumina, entre otros), ejercicio físico, ejercicios cuerpo-mente, terapia dirigida a la microbiota (dieta rica en fibra, prebióticos, probióticos, y trasplante fecal), ibuprofeno y 5-HTP. En el marco de exigencias donde se plasma la EP, se plantean dos estrategias en vista a la mejora de la sostenibilidad en su gestión: la terapia cognitivo-conductual y la estrategia integradora. Estas propuestas no garantizan el alivio de síntomas de ansiedad y depresión; pero resulta fundamental ofrecer un abanico de posibilidades terapéuticas. Los posibles beneficios asociados a cada estrategia merecen seguir bajo estudio. Este trabajo apela a la comunidad científica a seguir profundizando en estrategias terapéuticas capaces de mejorar la ansiedad, depresión y calidad de vida en la EP.

## 6. BIBLIOGRAFÍA.

ABOU KASSM, S, NAJA, W., HADDAD, R. y PELISSOLO, A. (2021): "The Relationship Between Anxiety Disorders and Parkinson's Disease: Clinical and Therapeutic Issues", *Current Psychiatry Reports*, 23(4):20.

ANTUNES, M.S., SOUZA, L.C., VAGNER, F., LADD, L., ANTUNES, A. et al. (2020): "Hesperidin Ameliorates Anxiety-Depressive-Like Behavior in 6-OHDA Model of Parkinson's Disease by Regulating Striatal Cytokine and Neurotrophic Factors Levels and Dopaminergic Innervation Loss in the Striatum of Mice", *Molecular Neurobiology*, 57, pp. 3027–3041.

ASSOGNA, F., PELLICANO, C., SAVINI, C., MACCHIUSI, L., PELLICANO, G.R. et al. (2019): "Drug Choices and Advancements for Managing Depression in Parkinson's Disease", *Current Neuropharmacology*, 18(4), pp. 277–287.

BECK, E.N., WANG, M.T.Y., INTZANDT, B.N., ALMEIDA, Q.J. y MARTENS, K.A.E. (2020): "Sensory focused exercise improves anxiety in Parkinson's disease: A randomized controlled trial", *PLoS ONE*, 15(4).

CAREY, G., GÖRMEZOĞLU, M., DE JONG, J.J.A., HOFMAN, P.A.M., BACKES, W.H. et al. (2021): "Neuroimaging of Anxiety in Parkinson's Disease: A Systematic Review", *Movement Disorders*, 36(2), pp. 327–339.

CAREY, G., LOPES, R., VIARD, R., BETROUNI, N., KUCHCINSKI, G., et al. (2020): "Anxiety in Parkinson's disease is associated with changes in the brain fear circuit", *Parkinsonism and Related Disorders*, 80, pp. 89–97.

CASTELLI, V., D'ANGELO, M., QUINTILIANI, M., BENEDETTI, E., CIFOINE, M.G. et al. (2021): "The emerging role of probiotics in neurodegenerative diseases: New hope for Parkinson's disease?", *Neural Regeneration Research*, 16(4), pp. 628–634.

CHURCH, F.C. (2021): "Review treatment options for motor and non-motor symptoms of parkinson's disease", *Biomolecules*, 11(4):612.

COORAY, R., GUPTA, V., y SUPHIOGLU, C. (2020): "Current Aspects of the Endocannabinoid System and Targeted THC and CBD Phytocannabinoids as Potential Therapeutics for Parkinson's and Alzheimer's Diseases: a Review",

*Molecular Neurobiology*, 57(11), pp. 4878–4890.

CRIPPA, J.A.S., HALLAK, J.E.C., ZUARDI, A.W., GUIMARÃES, F.S., TUMAS, V. et al. (2019): "Is cannabidiol the ideal drug to treat non-motor Parkinson's disease symptoms?", *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 269(1), pp. 121–133.

DASH, R., ALI, M.C., JAHAN, I., MUNNI, Y.A., MITRA, S., et al. (2021): "Emerging potential of cannabidiol in reversing proteinopathies", *Ageing Research Reviews*, 65:101209.

DEUEL, L.M. y SEEBERGER, L.C. (2020): "Complementary Therapies in Parkinson Disease: a Review of Acupuncture, Tai Chi, Qi Gong, Yoga, and Cannabis", *Neurotherapeutics*, 17, pp. 1434–1455.

DOBKIN, R.D., MANN, S.L., GARA, M.A., INTERIAN, A., RODRIGUEZ, K.M. et al. (2020): "Telephone-based cognitive behavioral therapy for depression in Parkinson disease: A randomized controlled trial", *Neurology*, 94(16), e1764–e1773.

FRANCO, R., REYES-RESINA, I. y NAVARRO, G. (2021): "Dopamine in health and disease: Much more than a neurotransmitter", *Biomedicines*, 9(2): 109.

GHIELEN, I., KOENE, P., TWISK, J.W.R., KWAKKEL, G., VAN DEN HEUVEL, O.A. et al. (2020): "The association between freezing of gait, fear of falling and anxiety in Parkinson's disease: A longitudinal analysis", *Neurodegenerative Disease Management*, 10(3), pp. 159–168.

GÓMEZ-CHAVARÍN M., ROLDAN-ROLDAN, G., MORALES-ESPINOSA, R., PÉREZ-SOTO, G. y TORNER-AGUILAR, C. (2012): "Mecanismos fisiopatológicos involucrados en la enfermedad de Parkinson", *Archivos de Neurociencias*, 17(1), pp. 25–33.

GRANZIERA, S., ALESSANDRI, A., LAZZARO, A., ZARA, D. y SCARPA, A. (2020): "Nordic Walking and Walking in Parkinson's disease: a randomized single-blind controlled trial", *Ageing Clinical and Experimental Research*, 33(4), pp. 965–971.

JIMENEZ-FERRER, I., BÄCKSTRÖM, F., DUEÑAS-REY, A., JEWETT, M.,

BOZA-SERRANO et al. (2021): "The MHC class II transactivator modulates seeded alpha-synuclein pathology and dopaminergic neurodegeneration in an in vivo rat model of Parkinson's disease", *Brain, Behavior, and Immunity*, 91, pp. 369-382.

KHATRI, D.K., CHOUDHARY, M., SOOD, A. y SINGH, S.B. (2020): "Anxiety: An ignored aspect of Parkinson's disease lacking attention", *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 131, 110776.

KHEDR, E.M., ABDELRAHMAN, A.A. ELSEROGY, Y., ZAKI, A.F. y GAMEA, A. (2020): "Depression and anxiety among patients with Parkinson's disease: frequency, risk factors, and impact on quality of life", *Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery*, 56(1).

KOUTSOURAS, G.W., LEVINE, K., DUROSEAU, N., CIRACO, C., CHAN, V. et al. (2020): "Effects of depression and exercise on health-related quality of life in patients with Parkinson's disease", *Chronic Illness*, 16(3), pp. 190–200.

KWOK, J.Y.Y., KWAM, J.C.Y., AUYEUNG, M., MOK, V.C.T., LAU, C.K.Y et al. (2019): "Effects of Mindfulness Yoga vs Stretching and Resistance Training Exercises on Anxiety and Depression for People with Parkinson Disease: A Randomized Clinical Trial", *JAMA Neurology*, 76(7), pp. 755–763.

LEEHEY, M.A., LIU, Y., HART, F., EPSTEIN, C., COOK, M., et al. (2020): "Safety and Tolerability of Cannabidiol in Parkinson Disease: An Open Label, Dose-Escalation Study", *Cannabis and Cannabinoid Research*, 5(4), pp. 326–336.

LI, Z., LIU, W., XIAO, C., WANG, X., ZHANG, X. et al. (2020): "Abnormal white matter microstructures in Parkinson's disease and comorbid depression: A whole-brain diffusion tensor imaging study", *Neuroscience Letters*, 735.

LIAN, T.H., GUO, P., ZHANG, Y.N., LI, J.H., DING, D.Y. et al. (2020): "Parkinson's Disease With Depression: The Correlations Between Neuroinflammatory Factors and Neurotransmitters in Cerebrospinal Fluid", *Frontiers in Aging Neuroscience*, 12.

LIANG, Y., CUI, L., GAO, J., ZHU, M., ZHANG, Y. et al. (2021): "Gut Microbial Metabolites in Parkinson's Disease: Implications of Mitochondrial Dysfunction in the Pathogenesis and Treatment", *Molecular Neurobiology*.

LIU, X., DU, Z., WANG, X., LUK, K., CHAN, C. et al. (2021): "Colonic Dopaminergic Neurons Changed Reversely With Those in the Midbrain via Gut Microbiota-Mediated Autophagy in a Chronic Parkinson's Disease Mice Model", *Frontiers in Aging Neuroscience*, 13.

LUBOMSKI, M., DAVIS, R.L. y SUE, C.M. (2020): "Depression in Parkinson's disease: Perspectives from an Australian cohort", *Journal of Affective Disorders*, 277, pp. 1038–1044.

MAHALAKSHMI, B., MAURYA, N., LEE, S. y KUMAR, V.B. (2020): "Possible neuroprotective mechanisms of physical exercise in neurodegeneration", *International Journal of Molecular Sciences*, 21(16).

MANDAL, M., JAISWAL, P. y MISHRA, A. (2020): "Role of curcumin and its nanoformulations in neurotherapeutics: A comprehensive review", *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 34(6).

MAURYA, S.K. BHATTACHARYA, N., MISHRA, S., BHATTACHARYA, A., BANERJEE, P. et al. (2021): "Microglia Specific Drug Targeting Using Natural Products for the Regulation of Redox Imbalance in Neurodegeneration", *Frontiers in Pharmacology*, 12.

MELONI, M., PULIGHEDDU, M., CARTA, M., CANNAS, A., FIGORILLI, M. et al. (2020): "Efficacy and safety of 5-hydroxytryptophan on depression and apathy in Parkinson's disease: a preliminary finding"; *European Journal of Neurology*, 27(5), pp. 779–786.

MENDONÇA, I.P., DUARTE-SILVA, E., CHAVES-FILHO, A.J.M., ANDRADE DA COSTA, B.L.DA.S y PEIXOTO, C.A. (2020): "Neurobiological findings underlying depressive behavior in Parkinson's disease: A review", *International Immunopharmacology*, 83.

MYERS, P.S., HARRISON, E.C., RAWSON, K.S., HORIN, A.P., SUTTER, E.N. et al. (2020): "Yoga Improves Balance and Low-Back Pain, but Not Anxiety, in People with Parkinson's Disease", *International Journal of Yoga Therapy*, 30(1), pp. 41–48.

PATRICIO, F., MORALES-ADRADE, A.A., PATRICIO-MARTÍNEZ, A. y LIMÓN, I.D. (2020): "Cannabidiol as a Therapeutic Target: Evidence of its

Neuroprotective and Neuromodulatory Function in Parkinson's Disease", *Frontiers in Pharmacology*, 11.

PRELL, T., TESCHNER, U., WHITE, O.W. y KUNZE, A. (2020): "Current and Desired Quality of Life in People with Parkinson's Disease: The Calman Gap Increases with Depression", *Journal of Clinical Medicine*, 9(5).

REDDY, V., GORGAN, D., AHLUWALIA, M., SALLES, É.L., AHLUWALIA, P., et al. (2020): "Targeting the endocannabinoid system: a predictive, preventive, and personalized medicine-directed approach to the management of brain pathologies", *EPMA Journal*, 11(2), pp. 217–250.

REYNOLDS, G.O., SAINT-HILAIRE, M., THOMAS, C.A., BARLOW, D.H y CRONIN-GOLOMB, A. (2020): "Cognitive-Behavioral Therapy for Anxiety in Parkinson's Disease", *Behavior Modification*, 44(4), pp. 552–579.

RIEDER, C.R. (2020): "Cannabidiol in Parkinson's disease", *Brazilian Journal of Psychiatry*, 42(2), pp. 126–127.

RYAN, M., EATMON, C.V. y SLEVIN, J.T. (2019): "Drug treatment strategies for depression in Parkinson disease", *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 20(11), pp. 1351–1363.

SCHERBAUM, R., HARTELT, E., KINKEL, M., GOLD, R., MUHLACK, S. et al. (2020): "Parkinson's Disease Multimodal Complex Treatment improves motor symptoms, depression and quality of life", *Journal of Neurology*, 267(4), pp. 954–965.

SILVESTRO, S., SCHEPCI, G., BRAMANTI, P. y MAZZON, E. (2020): "Molecular Targets of Cannabidiol in Experimental Models of Neurological Disease"; *Molecules*, 25(21).

SINGH, A., TRIPATHI, P. y SINGH, S. (2021): "Neuroinflammatory responses in Parkinson's disease: relevance of Ibuprofen in therapeutics", *Inflammopharmacology*, 29(1), pp. 5–14.

SONG, J., SHEN, B., YANG, Y.J., LIU, F., ZHAO, J., et al. (2020): "Non-motor Symptoms in Parkinson's Disease Patients with Parkin Mutations: More Depression and Less Executive Dysfunction", *Journal of Molecular*

*Neuroscience*, 70(2), pp. 246–253.

SUGANYA, K. y KOO, B.S. (2020): "Gut–brain axis: Role of gut microbiota on neurological disorders and how probiotics/prebiotics beneficially modulate microbial and immune pathways to improve brain functions", *International Journal of Molecular Sciences*, 21(20).

TINAZ, S. (2021): "Functional Connectome in Parkinson's Disease and Parkinsonism. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 21(6).

TIZABI, Y. (2016): "Duality of Antidepressants and Neuroprotectants", *Neurotoxicity Research*, 30(1), pp. 1–13.

TIZABI, Y., GETACHEW, B., CSOKA, A.B., MANAYE, K.F y COPELAND, R.L. (2019): "Novel targets for parkinsonism-depression comorbidity", In *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, 167, pp. 1-24.

TREMBLAY, A., LINGRAND, L., MAILLARD, M., FEUZ, B. y TOMPKINS, T.A. (2021): "The effects of psychobiotics on the microbiota-gut-brain axis in early-life stress and neuropsychiatric disorders", *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 105.

WANG, Q., LUO, Y., CHAUDHURI, K.R., REYNOLDS, R., TAN, E. y PETTERSSON, S. (2021): "The role of gut dysbiosis in Parkinson ' s disease : mechanistic insights and therapeutic options", *Brain*.

YU, X., WU, X., HOU, G., HAN, P., JIANG, L. et al. (2020): "The Impact of Mind-Body Exercises on Motor Function, Depressive Symptoms, and Quality of Life in Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis", *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(1).

ZAMAN, V., SHIELDS, D.C., SHAMS, R., DRASITES, K.P., MATZELLE, D. et al. (2021): "Cellular and molecular pathophysiology in the progression of Parkinson's disease", *Metabolic Brain Disease*, 36 (5), pp. 815-827.

ZHANG, Q., YANG, X., SONG, H. y JIN, Y. (2020): "Cognitive behavioral therapy for depression and anxiety of Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis", *Behavior Modification*, 44(4), pp. 552-579.