

Patrones regionales de pérdida de tejido cerebral asociados a depresión en la enfermedad de Parkinson

V.S. Kostić¹, MD; F. Agosta², MD; I. Petrović¹, MD; S. Galantucci², MD; V. Špica¹, MD; M. Ječmenica-Lukić¹, MD, y M. Filippi², MD

¹Department of Neurology, School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia; y ²Neuroimaging Research Unit, Institute of Experimental Neurology, Division of Neuroscience, Scientific Institute and University Hospital San Raffaele, Milan, Italia

Objetivo: Investigar mediante resonancia magnética (RM) y morfometría basada en vóxeles (MBV) si patrones específicos de pérdida de sustancia gris (SG) y sustancia blanca (SB) se asocian a depresión en los pacientes con enfermedad de Parkinson (EP).

Métodos: Se estudió a 40 pacientes con EP y 26 individuos sanos. En los pacientes, el diagnóstico de depresión se estableció utilizando los criterios del Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, cuarta edición (DSM-IV). Se administró a los pacientes la Hamilton Depression Rating Scale (HDRS). La distribución topográfica de la pérdida de tejido cerebral en los pacientes con EP y los controles se valoró utilizando MBV, tal como se implementa en el Statistical Parametric Mapping (SPM5).

Resultados: Entre los pacientes con EP, se diagnosticó depresión en 16 (EP-Dep) y no se estableció tal diagnóstico en los otros 24 (EP-NDep). Los grupos de pacientes eran similares en cuanto a hallazgos clínicos, salvo por la puntuación en la HDRS ($p < 0,001$). En comparación con los controles, los pacientes con EP presentaron pérdida común de SG en la corteza del cíngulo anterior (CA) derecho y la ínsula de Reil, así como en las circunvoluciones angular y frontal media izquierda ($p < 0,001$). En los pacientes con EP-Dep y EP-NDep no se observaron regiones de pérdida común de SB en relación con los controles sanos. Los pacientes con EP-Dep, comparados con los EP-NDep, presentaron pérdida de SB en el haz del CA derecho y la región orbitofrontal (OF) inferior ($p < 0,001$). En los pacientes con EP, la puntuación en la HDRS se correlacionó con la pérdida de SB en la región OF inferior derecha ($r = -0,51$; $p < 0,05$).

Conclusiones: Los pacientes con EP-Dep, comparados con los EP-NDep, presentan pérdida de tejido en varias regiones de SB dentro de la red corticolímbica. Este patrón de atrofia cerebral se solapa con regiones clave implicadas en trastornos depresivos mayores, lo que sugiere una mayor vulnerabilidad de este circuito neural en la EP. Esto puede explicar en parte la alta prevalencia de depresión en la EP.

La depresión se asocia con frecuencia a enfermedad de Parkinson (EP). En una reciente revisión sistemática¹, se comprobó que la prevalencia de depresión mayor en la EP era del 17%; la de depresión menor, del 22%, y la de distimia, del 13%. En el 35% de los pacientes había síntomas depresivos clínicamente significativos, con independencia de que se hubiera diagnosticado o no un trastorno depresivo¹. En la EP, la depresión es uno de los factores más importantes que se asocian a mala calidad de vida.

Aunque la depresión en la EP puede reflejar una reacción a síntomas progresivos y discapacitantes, varias líneas de evidencia apoyan el concepto de que la depresión puede ser secundaria a los sustratos patológicos de la enfermedad². Los resultados de varios estudios de neuroimagen funcional sugieren que la depresión en la EP podría depender de la lesión de una red neuronal distribuida que abarca regiones corticales y límbicas, más que de la disfunción de una región cerebral diferenciada³. Se ha descrito un hipometabolismo selectivo de la glucosa en la corteza orbitofrontal (COF) inferior de pacientes deprimidos con EP (EP-Dep), en comparación con pacientes con EP sin depresión (EP-NDep) e individuos de control⁴. Se ha constatado hipoperfusión de la corteza frontal medial y la corteza del cíngulo anterior (CCA) en pacientes con EP y depresión mayor⁵. Últimamente, la depresión en la EP se ha asociado a una pérdida específica de la integridad de proyecciones noradrenérgicas y monoaminérgicas en el sistema límbico, incluidos la CCA, el núcleo amigdalino y el cuerpo estriado ventral⁶. A pesar de la evidencia creciente de que un deterioro cerebral funcional desempeña un papel en la génesis de la depresión en la EP, no se ha investigado plenamente la relación entre lesión selectiva del volumen cerebral regional y síntomas depresivos.

Con estos antecedentes, nos propusimos valorar mediante resonancia magnética (RM) y morfometría basada en vóxeles (MBV) si patrones corticales y subcorticales específicos de pérdida de sustancia gris (SG) y sustancia blanca (SB) pueden asociarse a depresión en los pacientes con EP.

Se obtuvieron RM de pacientes con EP-Dep y con EP-NDep que tenían una intensidad similar de la enfermedad, así como de controles sanos equiparados por edad. En un estudio preliminar reciente de MBV⁷, se constató pérdida de SG en la COF izquierda, la circunvolución recta bilateral y el polo temporal superior derecho de pacientes con EP-Dep, en comparación con pacientes con EP-NDep; sin embargo, no se investigó el patrón de pérdida de SB.

Métodos

PACIENTES

A partir de la población atendida en el dispensario ambulatorio del Centro de Enfermedades Neurodegenerativas de la Universidad de Belgrado (Serbia), se reclutó consecutivamente a 59 pacientes diestros⁸ con EP idiopática, según los criterios del UK PD Brain Bank⁹. De esta cohorte, se excluyó a los pacientes que tenían: 1) trastornos cerebrovasculares, como accidente cerebrovascular previo, historia de lesión cerebral traumática, hidrocefalia o una masa intracraneal; 2) otras enfermedades neurológicas o médicas; 3) demencia, según una entrevista semiestructurada con el paciente y un cuidador, aplicando los criterios de demencia del Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, cuarta edición (DSM-IV)¹⁰; también se administró a los participantes el Mini-Mental State Examination (MMSE)¹¹, y se excluyó a los que tenían una puntuación en el MMSE ≤ 24 ; 4) apatía, a juzgar por la Apathy Evaluation Scale (AEP) modificada (14 ítems)¹², que se ha demostrado que es fiable en la valoración de pacientes con EP¹³ (todos los pacientes puntuaron > 14), y 5) tratamiento antidepressivo durante los seis meses previos al comienzo del estudio (antes de este período, ocho pacientes con EP-Dep habían recibido fluoxetina o sertralina, y, en un caso, amitriptilina). Cuarenta y dos pacientes cumplieron los cri-

terios de inclusión/exclusión, pero dos rehusaron participar en el estudio.

Se incluyó a 40 pacientes con EP (19 mujeres/21 varones; media de edad: 66 años; rango: 50-79 años). En 24 pacientes no se estableció el diagnóstico de depresión (grupo con EP-NDep), mientras que en 16 se diagnosticó un trastorno depresivo (grupo con EP-Dep) utilizando la Structured Clinical Interview (SCI) para trastornos del Eje I del DSM-IV¹⁰, administrada a cada paciente en período «on» (período de respuesta) por un psiquiatra experto en SCI. Diez pacientes tenían un trastorno depresivo mayor, y seis, depresión menor⁰. No se registró ningún episodio de depresión en los pacientes con EP-NDep. Al comienzo del estudio, la discapacidad de los pacientes se puntuó con la Unified Parkinson's Disease Rating Scale III⁴, y la gravedad de la enfermedad se valoró según el estadio de Hoehn y Yahr¹⁵. Se administró a los pacientes la Hamilton Depression Rating Scale (HDRS)¹⁶ y la Hamilton Anxiety Rating Scale (HARS)¹⁷. Actuaron como controles 26 individuos sanos (12 mujeres, 14 varones; media de edad: 63 años; rango: 48-79 años) sin antecedentes de enfermedad neurológica o psiquiátrica.

APROBACIÓN DEL PROTOCOLO ESTÁNDAR Y CONSENTIMIENTO DE LOS PACIENTES

Se obtuvo la aprobación del comité deontológico local sobre experimentación en humanos, y todos los individuos participantes en el estudio dieron su consentimiento informado por escrito.

ESTUDIO DE RM

Obtención de las imágenes

Las imágenes de RM se obtuvieron con un sistema Avanto de 1,5 teslas (T) (Siemens, Erlangen, Alemania). Se obtuvieron las siguientes secuencias: 1) espín-eco con turbo de eco doble (ED) (tiempo

de repetición [TR] = 2.650 msec; tiempo de eco [TE] = 28/113 msec; longitud del tren de ecos = 5; 50 cortes axiales; grosor = 2,5 mm; tamaño de la matriz = 256 × 256; campo de visión [CdV] = 250 × 250 mm), y 2) eco tridimensional con gradiente de adquisición rápida, preparado con magnetización y ponderado en T1 (dirección de la frecuencia = inferior-superior; TR = 2.000 msec; TE = 4,72 msec; ángulo de flip = 12°; tamaño de la matriz = 256 × 224 × 208 [inferior-superior, anterior-posterior, izquierda-derecha]; resolución de vóxel = 1,0 × 1,0 × 1,0 mm; CdV = 236 × 236 × 236 mm).

Análisis de las imágenes

Todos los análisis de RM corrieron a cargo de un único observador experimentado que desconocía los hallazgos clínicos. Las hiperintensidades de sustancia blanca (HSB), si las había, se identificaban en imágenes de ED, y la carga de lesión se medía utilizando el paquete de programa informático JIM (versión 4.0; Xinapse Systems, Northants, Reino Unido; <http://www.xinapse.com>).

El análisis de MBV se realizó con el paquete de programa informático SPM5 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>), ejecutado en Matlab 7.0.1 (MathWorks, Natick, MA). En primer lugar, las imágenes de RM se segmentaban en SG, SB y líquido cefalorraquídeo (LCR) utilizando el modelo de segmentación unificada estándar de SPM5¹⁸. Después, las imágenes segmentadas de SG y SB se normalizaban, respectivamente, para plantillas de SG y SM de la población, generadas a partir del conjunto completo de imágenes utilizando el método de registro anatómico difeomórfico mediante álgebra de Lie exponencial (DARTEL)¹⁹. Esta técnica de deformación no lineal minimiza las variaciones estructurales entre individuos. La resolución final de vóxel después de DARTEL fue 1,5 × 1,5 × 1,5 mm. Por último, las imágenes normalizadas espacialmente se modulaban para asegurar que la cantidad total de cada clase de tejido no se alterara a causa del procedimiento de normalización espacial, y después se alisaban con

una anchura completa de 8 mm en un núcleo (*kernel*) gaussiano de la mitad del máximo.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las diferencias entre los grupos en cuanto a variables demográficas, clínicas y de RM convencional se analizaron con la prueba de χ^2 de Pearson o la prueba de la *t* de Student, según conviniera, utilizando el programa informático SPSS (versión 16.0 para Windows; SPSS Inc., Chicago, Illinois, Estados Unidos).

Las imágenes alisadas de SG y SB se analizaron en un diseño de regresión múltiple. Se introdujeron en la matriz del diseño la edad, el sexo y el volumen intracraneal total como variables estorbo (*nuisance*). Se realizaron los siguientes conjuntos de comparaciones lineales: 1) cada grupo frente a los controles (pacientes con EP-Dep frente a los controles [-1 0 1]; pacientes con EP-NDep frente a los controles [0 -1 1]); 2) todos los grupos de pacientes frente a los controles [-1 -1 2], y 3) cada grupo frente al otro (pacientes con EP-Dep frente a pacientes con EP-NDep [-1 1 0]; pacientes con EP-NDep frente a pacientes con EP-Dep [1 -1 0]). Las regiones de pérdida tisular común entre los pacientes con EP se identificaron enmascarando de forma inclusiva ($p < 0,05$, no corregida) los resultados del conjunto de comparaciones 2 con el conjunto de comparaciones 1. Las regiones de pérdida tisular específica para cada grupo se identificaron enmascarando ($p < 0,05$, no corregida) los resultados del conjunto de comparaciones 1 con el conjunto de comparaciones 3. También se efectuó un conjunto similar de comparaciones para la valorar las diferencias en los volúmenes de SG y SB entre los pacientes con EP y trastorno depresivo mayor y menor. Así mismo, se realizó un análisis de conjunción *post hoc*²⁰ para examinar las características comunes y las diferencias entre los grupos de pacientes ($p < 0,001$, no corregida). Para valorar las correlaciones entre pérdida de SG y SB y puntuaciones en la HDRS y la HARS en todos los pacientes con EP, se introdujeron las métri-

cas correspondientes en la matriz de diseño SPM utilizando modelos básicos y análisis de regresión lineal. Los resultados de la MBV se valoraron después de la corrección por comparaciones múltiples utilizando el error por familia a un umbral de $p < 0,05$, y a un umbral estadístico no corregido de $p < 0,001$. Sólo se informó sobre las agrupaciones con un tamaño mayor de 20.

Resultados

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS, CLÍNICAS Y COGNITIVAS

La tabla 1 muestra las características demográficas, clínicas y conductuales de los dos grupos de pacientes. No había diferencias significativas en cuanto a sexo, edad y nivel educativo en los grupos con EP frente a los controles, ni tampoco entre los dos grupos de pacientes. Los pacientes con EP-NDep estaban equiparados con los pacientes con EP-Dep por lo que respecta a gravedad de la enfermedad (es decir, estadio de Hoehn y Yahr). Los grupos de pacientes también eran similares por lo que se refiere a otros hallazgos clínicos y cognitivos y al régimen de tratamiento. Por definición, los pacientes con EP-Dep tenían puntuaciones más altas en la HDRS y la HARS que los pacientes con EP-NDep ($p < 0,001$).

RESULTADOS DE NEUROIMAGEN

Hallazgos en la RM convencional

Se observaron una o más HSB en las imágenes de ED de 13 controles, 14 pacientes con EP-NDep y 12 pacientes con EP-Dep. Las características de las HSB eran siempre inespecíficas. La carga media de lesión en las HSB era de 0,87 ml (desviación estándar [DE] = 1,75) en los controles sanos, 1,92 ml (DE = 4,33) en los pacientes con EP-NDep

TABLA 1. Datos demográficos, clínicos y conductuales de pacientes con EP y depresión (EP-Dep) y pacientes con EP sin depresión (EP-NDep) en el momento de la evaluación mediante RM*

	EP-Dep	EP-NDep
Nº de pacientes	16	24
Mujeres/varones	8/8	11/13
Edad, años	66 (50-78)	65 (54-79)
Años de formación	11 (4-16)	13 (8-17)
Lado afectado inicialmente, I/D	6/10	10/14
Duración de la enfermedad, años	6 (1-14)	5 (1-19)
Puntuación de Hoehn y Yahr	2 (1-3)	2 (1-3)
UPDRS III	23 (4-36)	19 (10-35)
MMSE	27 (25-30)	28 (25-30)
Puntuación HDRS	22 (13-37)	8 (0-20)
Puntuación HARS	15 (8-25)	6 (0-13)
Dosis diaria equivalente de L-dopa, mg	732 (300-1.300)	553 (300-1.001)
Nº (%) de pacientes tratados con pramipexol	7 (44)	12 (50)

*Los valores son medias (rango) o número de pacientes (%).

EP: enfermedad de Parkinson; EP-Dep: pacientes con enfermedad de Parkinson y depresión; EP-NDep: pacientes con enfermedad de Parkinson sin depresión; HARS: Hamilton Anxiety Rating Scale; HDRS: Hamilton Depression Rating Scale; MMSE: Mini-Mental State Examination; RM: resonancia magnética; UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale.

y 1,05 ml (DE = 1,33) en los pacientes con EP-Dep. Aunque estas diferencias no eran estadísticamente significativas, todos los análisis se repitieron introduciendo la carga de HSB como covariable.

MBV: comparaciones entre grupos

EP frente a controles

La tabla 2 muestra las áreas de pérdida de SG en los pacientes con EP-NDep y EP-Dep frente a los controles sanos. En comparación con los controles sanos, en los pacientes tanto con EP-NDep como con EP-Dep se observó pérdida de SG en varias regiones cerebrales, localizadas principalmente en el lóbulo frontal y ambos lóbulos parietales. En comparación con los controles sanos, no se detectó ninguna región de pérdida de SB en los pacientes con EP-NDep, mientras que los pacientes con EP-Dep presentaron pérdida de SB en el haz del CA derecho (coordenadas SPM: 4, 20, 25; valor de t : 3,81), la región orbitofrontal (OF) inferior (co-

ordenadas SPM: 24, 27, -5; valor de t : 4,30) y el lóbulo parietal inferior izquierdo (coordenadas SPM: -32, -51, 39; valor de t : 3,84).

Áreas de pérdida tisular común a EP-NDep y EP-Dep

La tabla 3 muestra las áreas de pérdida de SG común a los pacientes con EP-NDep y EP-Dep en relación con los controles sanos. Se registró pérdida de SG en la CCA derecha y la insula de Reil, así como en las circunvoluciones angular y frontal media izquierda (figura 1). No se identificaron regiones de pérdida de SB común a los pacientes con EP-NDep y EP-Dep en relación con los controles sanos. Los resultados fueron similares al efectuar un análisis de conjunto y cuando llevamos a cabo las comparaciones entre grupos con corrección por la carga de HSB (datos no presentados).

Áreas de pérdida tisular específica para la EP-Dep

No se encontraron regiones de SG más atroficas en los pacientes con EP-Dep en relación con los contro-

TABLA 2. Resultados de la MBV: regiones de pérdida de sustancia gris en pacientes no deprimidos (EP-NDep) y deprimidos (EP-Dep) en comparación con controles sanos ($p < 0,001$, no corregida)

Región anatómica	Área de Brodmann	Lado	EP-NDep frente a controles		EP-Dep frente a controles	
			x, y, z	Valor de <i>t</i>	x, y, z	Valor de <i>t</i>
CCA	32	D	12, 30, 18	3,90	12, 30, 16	4,31
COF	11	I	-28, 33, -11	38, 17, -15	3,50	3,67
		D	-28, 33, -9	26, 30, -11	3,23	3,44
Circunvolución recta	11	D	8, 24, -15	3,87	22, 17, -15	3,58
CFM	44/46	D				
		I	32, 36, 22	-33, 27, 24	4,18	4,88
			39, 29, 24	-42, 14, 39	3,37	3,73
CFI	48	I	-50, 8, 12	3,57	-46, 8, 13	3,12
Ínsula de Reil	48	D	37, -4, 10	3,70	36, -1, 19	3,59
Circunvolución poscentral	3	D	52, -18, 46	3,89	54, -18, 46	2,74*
Lóbulo parietal inferior (circunvoluciones angular/supramarginal)	39/40	D	40, -61, 34	3,98	37, -60, 37	3,15
		I	-39, -60, 34	4,79	-39, -55, 33	3,79
			-54, -42, 36	4,21		
CCP	30	I	-9, 52, 19	3,89	-	-
		D	-	-	12, -48, 24	2,73*
CTM	21	D	43, -45, 10	4,30	-	-
CTI	37	D	-	-	52, -54, -6	4,10
Circunvolución fusiforme	37	D	36, -43, -11	3,61	34, -45, -12	3,52
Hipocampo	NA	D	-	-	28, -12, -11	4,31

* $p < 0,005$, no corregida.

CCA: corteza del cíngulo anterior; CCP: corteza del cíngulo posterior; CFI: circunvolución frontal inferior; CFM: circunvolución frontal media; COF: circunvolución orbitofrontal; CTI: circunvolución temporal inferior; CTM: circunvolución temporal media; EP-Dep: pacientes con enfermedad de Parkinson y depresión; EP-NDep: pacientes con enfermedad de Parkinson sin depresión; MBV: morfometría basada en vóxeles; NA: no aplicable.

TABLA 3. Regiones de pérdida de sustancia gris común a todos los pacientes con enfermedad de Parkinson en comparación con los controles ($p < 0,001$, no corregida)

Región anatómica	Área de Brodmann	Lado	x, y, z	Valor de <i>t</i>
CCA	32	D	12, 30, 16	4,81
CFM	44	I	-42, 14, 39	4,43
Ínsula de Reil	48	D	36, -3, 13	3,93
Circunvolución angular	39	I	-39, -57, 34	4,49

CCA: corteza del cíngulo anterior; CFM: circunvolución frontal media.

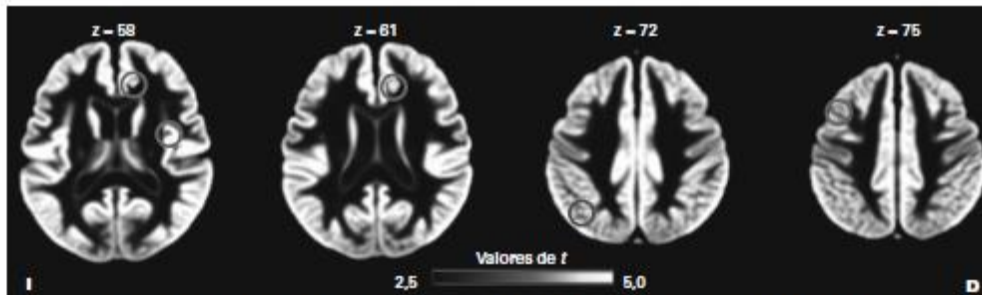


FIGURA 1. Áreas de pérdida de sustancia gris (SG) común a todos los pacientes con enfermedad de Parkinson en comparación con controles sanos.

Los resultados están superpuestos sobre cortes axiales representativos de la plantilla de SG «a la medida», a un umbral de $p < 0,001$ no corregida.

los sanos y los pacientes con EP-NDep. En comparación con los controles y los pacientes con EP-NDep, los que tenían EP-Dep presentaron regiones

de pérdida de SB en el lóbulo frontal derecho, incluidos el haz del CA (figura 2A) y la región orbitofrontal inferior (figura 2B). No se observaron regiones

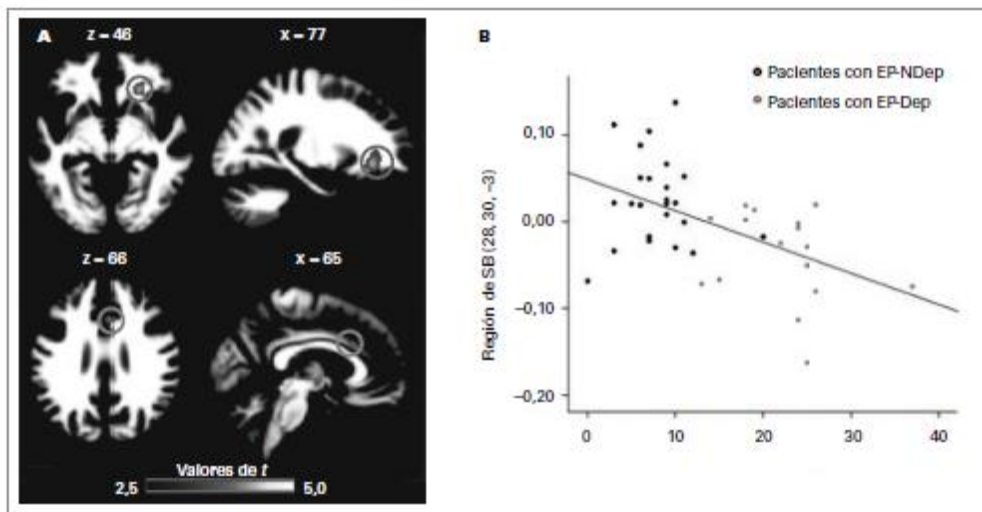


FIGURA 2. Pérdida de sustancia blanca en pacientes con enfermedad de Parkinson y depresión, y su correlación con la puntuación en la Hamilton Depression Rating Scale.

A) Las regiones de sustancia blanca (SB) más atróficas en los pacientes con enfermedad de Parkinson (EP) y depresión (EP-Dep), comparados con los pacientes con EP sin depresión (EP-NDep), están superpuestas sobre cortes sagitales y axiales representativos de la plantilla de SB «a la medida», a un umbral de $p < 0,001$ no corregida. B) Gráfico de dispersión de la correlación entre la puntuación en la Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) y la SB en la región orbitofrontal (OF) inferior derecha en pacientes con EP ($r = -0,51$; $p < 0,05$, corregida). Los valores de SB en la región OF derecha se midieron en el vóxel con el máximo valor de t .

de pérdida de SG y SB más atroficas en los pacientes con EP-NDep comparados con los controles sanos y los pacientes con EP-Dep. Tampoco se registraron diferencias entre los pacientes con trastorno depresivo mayor y menor. El análisis de conjunto confirmó los resultados de la SG y la mayor pérdida de SB en la región OF inferior derecha en el grupo con EP-Dep en comparación con los controles sanos y el grupo con EP-NDep (datos no presentados). Los resultados fueron similares al efectuar las comparaciones entre grupos con corrección por la carga de HSB (datos no presentados).

Análisis de correlación

En los pacientes con EP, no se observó ninguna correlación entre las puntuaciones en la HDRS y la HARS y la pérdida de SG. La puntuación en la HDRS se correlacionó con pérdida de SB en la región OF inferior derecha (coordenadas SPM: 28, 30, -3; valor de t : 3,46; valor de r : -0,51; $p < 0,05$, corregida por múltiples comparaciones y el error por familia). La figura 2B presenta el gráfico de dispersión de la correlación entre la puntuación en la HDRS y el volumen de SB en la región OF inferior derecha, medido en el vóxel con el máximo valor de t .

Discusión

El principal hallazgo de este estudio es que, en relación con los pacientes con EP-NDep, los que presentan EP-Dep experimentan una pérdida más acusada de SB en el lóbulo frontal derecho, incluidos el haz del CA y la región OF inferior. La intensidad de la depresión se correlacionó significativamente con la pérdida de SB en la región OF inferior derecha.

En el grupo con EP en conjunto, se constató pérdida de SG en varias regiones dentro de la red límbica/paralímbica, la corteza prefrontal y el lóbulo parietal. Este hallazgo es compatible con es-

tudios anatomopatológicos que demuestran que los componentes del sistema límbico son particularmente vulnerables a la degeneración en la EP²¹. También se han observado cambios anatomopatológicos leves relacionados con EP en áreas de asociación frontales²¹. Nuestros resultados de SG también están en consonancia con los de unos pocos estudios de MBV en pacientes con EP sin demencia, que demostraron que están afectadas típicamente ciertas regiones de SG en los lóbulos frontal y parietales²². En comparación con los controles sanos, en los pacientes con EP-NDep y EP-Dep no se encontró ninguna región de pérdida de SB común. Según nuestros datos, sólo dos estudios han examinado el patrón de atrofia de SB en pacientes con EP, y ninguno de ellos logró identificar regiones de pérdida significativa en comparación con los controles^{23,24}.

En el presente estudio, no encontramos regiones de pérdida específica de SG en los pacientes con EP-Dep. Este hallazgo discrepa de los resultados de un estudio previo de MBV⁷, que observó un volumen reducido de SG en varias regiones frontales y temporales en los pacientes con EP-Dep. Ciertas diferencias en el preprocesamiento de las imágenes y en el análisis de MBV pueden contribuir a explicar estos resultados discrepantes, aunque, al mismo tiempo, impiden comparaciones directas entre resultados. En nuestro estudio utilizamos SPM5 y el método de registro DARTEL más reciente, que se ha demostrado que representa una mejora significativa respecto al enfoque estándar, en especial cuando se estudian estructuras pequeñas. Además, empleamos un enfoque conservador en el análisis estadístico, limitando las comparaciones entre grupos de pacientes a las regiones en que estos también eran más atroficos en comparación con los controles. Por otra parte, aunque en ningún grupo de EP se encontró diferencia de SG respecto a los controles, el estudio previo de MBV describió pérdida de SG en los pacientes con EP-Dep frente a los pacientes con EP-NDep⁷. El hecho de que en el estudio anterior⁷ se hubiera clasificado a los pacientes con EP como deprimidos o no deprimidos según la Montgo-

mery-Åsberg Depression Rating Scale también habría podido contribuir a los diferentes resultados en los dos estudios.

En comparación con los pacientes sin depresión, los individuos con EP-Dep tenían una pérdida más acusada de SB en el lóbulo frontal derecho, incluidos el haz del CA y la región OF inferior. Un estudio reciente de RM con tensor de difusión (TD) en la EP describió una reducción significativa y bilateral de los valores de anisotropía fraccional de los haces del CA en los pacientes con EP-Dep frente a los EP-NDep²⁵. Ciertos cambios microestructurales en el haz del CA se habían asociado anteriormente a una menor tasa de remisión de depresión mayor geriátrica después de tratamiento antidepressivo²⁶. Mientras que las fibras de asociación cortas del haz del cíngulo conectan diversas áreas de la corteza del cíngulo, las fibras de asociación largas conectan diferentes áreas corticales, como la corteza prefrontal dorsolateral, la COF, la corteza parietal, la corteza del retrosplenio y el lóbulo temporal ventral. Una función aberrante de la CCA es uno de los hallazgos más constantes en el trastorno depresivo mayor²⁷ y en pacientes deprimidos con EP^{4,6}. Así mismo, los pacientes con EP y respuesta positiva a los antidepressivos tenían una mayor actividad en la CCA que los individuos sin respuesta²⁸. Esto sugiere que una lesión del haz del CA en los pacientes con EP-Dep puede interferir en la regulación recíproca de las estructuras neocorticales dorsales-límbicas ventrales y dar lugar a una disquisis funcional dentro del circuito frontoestriado.

La correlación que observamos entre la puntuación en la HDRS y la densidad de SB en la región OF derecha refuerza la hipótesis de que la depresión en la EP es un síndrome de desconexión. Debido a las complejas trayectorias de las fibras de asociación a través del lóbulo frontal, sólo podemos especular acerca de la anatomía de las vías atroficas de SB que encontramos en la región OF. En este caso, probablemente estemos observando un área de pérdida de SB en la que los fascículos uncinado y frontooccipital inferior se empacan conjuntamente. Aunque sigue debatiéndose el pa-

pel funcional del fascículo frontooccipital inferior en los trastornos del estado de ánimo, se ha sugerido recientemente que los individuos con trastorno depresivo mayor presentan una menor integridad estructural del fascículo uncinado²⁹.

Los pacientes con EP-Dep tuvieron mayores puntuaciones en la HARS que los pacientes con EP-NDep. Sin embargo, no encontramos una correlación significativa entre la intensidad de los síntomas de ansiedad y regiones concretas de pérdida tisular de SG y SB. Esto probablemente se debe al hecho de que no incluimos a pacientes con ansiedad acusada, y confirma la solidez de nuestros hallazgos como correlaciones estructurales de depresión.

Conviene mencionar las limitaciones de nuestro estudio. En primer lugar, valoramos una muestra de tamaño relativamente pequeño. De todas formas, los pacientes fueron diagnosticados cuidadosamente de acuerdo con herramientas y protocolos estandarizados, y procuramos minimizar los factores adicionales de confusión (presencia de apatía, consumo de antidepressivos, evaluación únicamente durante los períodos «on»). En segundo lugar, se trata de un estudio transversal; por lo tanto, queda por resolver si las alteraciones que detectamos representan características de estado o de rasgo en nuestra cohorte de pacientes. La falta de un grupo de control con depresión pero sin EP dejó sin responder la cuestión de si el patrón de pérdida tisular observado en los pacientes con EP-Dep se asocia a depresión en la población general de individuos deprimidos. Aunque se excluyó demencia manifiesta, los pacientes con EP podrían expresar cambios cognitivos sutiles incluso en las fases iniciales de la enfermedad³⁰, y la intensidad de la depresión puede predecir el patrón de deterioro cognitivo en la EP temprana³¹. Sin embargo, es probable que esto no haya influido sustancialmente en nuestros resultados, ya que los pacientes con EP-NDep y con EP-Dep no diferían por lo que respecta a sus puntuaciones en el MMSE. Como en otras investigaciones similares, no dispusimos de estudios anatomopatológicos con firmatorios. Por último, es necesario abordar algunas cuestio-

nes metodológicas relacionadas con el análisis de MBV. La MBV realiza presupuestos sobre la anatomía de las regiones de SB lesionadas. Una estrategia alternativa consiste en utilizar tractografía por RM con TD para segmentar tractos individuales de SB. En los futuros estudios sobre la depresión en la EP, será importante investigar la información complementaria sobre lesión de la SB que pueden proporcionar la MBV y la RM con TD. El umbral de significación para las comparaciones entre grupos se estableció en $p < 0,001$ (no corregida por múltiples comparaciones), y un umbral tan sensible podría haber producido resultados falsos positivos. No obstante, en estudios previos de MBV en pacientes con EP, los resultados pocas veces han sobrevivido a la corrección por com-

raciones múltiples²². Así mismo, el haz más atrofico del CA en los pacientes con EP-Dep, en comparación con los otros dos grupos, se encontró utilizando el procedimiento de enmascaramiento, pero no superó el análisis de conjunción. Aunque el análisis de conjunción es el procedimiento más sólido desde un punto de vista estadístico para examinar características comunes y diferencias entre grupos, también es muy conservador²⁰. Por consiguiente, los procedimientos de enmascaramiento se han utilizado principalmente en estudios previos de MBV que valoraron diferencias de atrofia cerebral entre grupos de pacientes con trastornos neurodegenerativos^{32,33}. En cualquier caso, los resultados actuales exigen que futuros estudios en grupos más grandes de pacientes confirmen nuestros hallazgos.

Referencias bibliográficas

1. Reijnders JS, Ehart U, Weber WE, Aarsland D, Leentjens AF. A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008;23:183–189.
2. Cummings JL. Depression and Parkinson's disease: a review. *Am J Psychiatry* 1992;149:443–454.
3. Brooks DJ, Piccini P. Imaging in Parkinson's disease: the role of monoamines in behavior. *Biol Psychiatry* 2006;59:908–918.
4. Mayberg HS, Starkstein SE, Sadzot B, et al. Selective hypometabolism in the inferior frontal lobe in depressed patients with Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1990;28:57–64.
5. Ring HA, Bench CJ, Trimble MR, Brooks DJ, Frackowiak RS, Dolan RJ. Depression in Parkinson's disease: A positron emission study. *Br J Psychiatry* 1994;165:333–339.
6. Remy P, Doder M, Lees A, Turjanski N, Brooks D. Depression in Parkinson's disease: loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system. *Brain* 2005; 128:1314–1322.
7. Feldmann A, Illes Z, Kosztolanyi P, et al. Morphometric changes of gray matter in Parkinson's disease with depression: a voxel-based morphometry study. *Mov Disord* 2008;23:42–46.
8. Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 1971;9:97–113.
9. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:181–184.
10. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-IV. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.
11. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state": A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189–198.
12. Marin RS, Biedrzycki RC, Firinciogullari S. Reliability and validity of the Apathy Evaluation Scale. *Psychiatry Res* 1991;38:143–162.
13. Starkstein SE, Mayberg HS, Preziosi TJ, Andrezejewski P, Leiguarda R, Robinson RG. Reliability, validity, and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1992;4:134–139.
14. Fahn S, Elton RL, members of the UPDRS Development Committee. Unified Parkinson's

- Disease Rating Scale. In: Fahn S, Goldstein M, Calne DB, ed. *Recent Developments in Parkinson's disease II*. New York: MacMillan; 1987:153-163.
15. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 1967;17:427-442.
 16. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960;23:56-62.
 17. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol* 1959;32:50-55.
 18. Ashburner J, Friston KJ. Unified segmentation. *Neuroimage* 2005;26:839-851.
 19. Ashburner J. A fast diffeomorphic image registration algorithm. *Neuroimage* 2007;38:95-113.
 20. Friston KJ, Penny WD, Glaser DE. Conjunction revisited. *Neuroimage* 2005;25:661-667.
 21. Braak H, Braak E. Pathoanatomy of Parkinson's disease. *J Neurol* 2000;247(suppl 2):II3-II10.
 22. Whitwell JL, Josephs KA. Voxel-based morphometry and its application to movement disorders. *Parkinsonism Relat Disord* 2007;13(suppl 3):S406-S416.
 23. Brenneis C, Seppi K, Schocke MF, et al. Voxel-based morphometry detects cortical atrophy in the Parkinson variant of multiple system atrophy. *Mov Disord* 2003;18:1132-1138.
 24. Cordato NJ, Duggins AJ, Halliday GM, Morris JG, Pantelis C. Clinical deficits correlate with regional cerebral atrophy in progressive supranuclear palsy. *Brain* 2005;128:1259-1266.
 25. Matsui H, Nishinaka K, Oda M, et al. Depression in Parkinson's disease: diffusion tensor imaging study. *J Neurol* 2007;254:1170-1173.
 26. Alexopoulos GS, Kiosses DN, Choi SJ, Murphy CF, Lim KO. Frontal white matter microstructure and treatment response of late-life depression: a preliminary study. *Am J Psychiatry* 2002;159:1929-1932.
 27. Mayberg HS. Modulating dysfunctional limbic-cortical circuits in depression: towards development of brain-based algorithms for diagnosis and optimised treatment. *Br Med Bull* 2003;65:193-207.
 28. Mayberg HS, Solomon DH. Depression in Parkinson's disease: a biochemical and organic viewpoint. *Adv Neurol* 1995;65:49-60.
 29. Taylor WD, Macfall JR, Gerig G, Krishnan RR. Structural integrity of the uncinate fasciculus in geriatric depression: relationship with age of onset. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2007;3:669-674.
 30. Chaudhuri KR, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *Lancet Neurol* 2009;8:464-474.
 31. Stefanova E, Potrebic A, Zirojadja L, Maric J, Ribaric I, Kostic VS. Depression predicts the pattern of cognitive impairment in early Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2006;248:131-137.
 32. Agosta F, Vessel KA, Miller BL, et al. Apolipoprotein E epsilon4 is associated with disease-specific effects on brain atrophy in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106:2018-2022.
 33. Rosen HJ, Gorno-Tempini ML, Goldman WP, et al. Patterns of brain atrophy in frontotemporal dementia and semantic dementia. *Neurology* 2002;58:198-208.