

Diferencias de género en pacientes con depresión y ansiedad con Enfermedad de Parkinson

Ortiz-Genaro Gabriel^{1,2}, González-Usigli Héctor², Pacheco-Moisés Fermín Paul³, Velázquez-Brizuela Irma Ernestina¹, Sánchez-López Angélica Lizeth⁴, González-Renovato Erika Daniela², Mesa-Acuña Aidé Irene², Torres-Mendoza Blanca Miriam^{1,5}, Delgado-Lara Daniela Lucero¹

¹Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara.

²Centro Médico Nacional de Occidente (CMNO), Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Guadalajara, Jalisco

³Centro de Universitario de Ciencias Exactas e Ingenierías. Universidad de Guadalajara

⁴Tecnológico de Monterrey, Escuela de Ingeniería y Ciencias, Guadalajara, Jalisco, México.

⁵División de Neurociencias, Centro de Investigación Biomédica de Occidente, IMSS. Guadalajara, Jalisco, México.

Correspondencia: Dra. Daniela Lucero Delgado Lara
Departamento de Disciplinas Filosófico, Metodológicas
e Instrumentales, Centro Universitario de Ciencias de la
Salud, Universidad de Guadalajara. Guadalajara, Jalisco
E mail: daniela.delgadolar@gmail.com

Recibido 17-septiembre-2019

Aceptado 20-diciembre-2019

Publicado 08-mayo-2020

Resumen

Introducción: La enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno neurodegenerativo, progresivo, caracterizado por diversos síntomas motores. El hallazgo patológico principal es la pérdida de neuronas productoras de dopamina en la sustancia *nigra pars* compacta. Los trastornos del sueño, apatía, ansiedad, deterioro cognitivo, demencia y depresión, son síntomas neuropsiquiátricos que también presentan los pacientes con EP. Debido a que las hormonas sexuales son factores importantes para la diferenciación estructural y funcional en el cerebro, existen diferencias entre géneros en los pacientes con EP. **Objetivo:** Analizar las diferencias en depresión y ansiedad entre géneros en pacientes con EP. **Métodos:** Se revisó la literatura en la base de datos de PubMed de enero 2000 a julio del 2019. **Resultados:** El 50% de los pacientes con EP cumplen con los criterios para depresión según la DSM-V y el 40% tiene síntomas consistentes con los trastornos de ansiedad. Las mujeres con EP tienen síntomas no motores más graves que los hombres. **Conclusión:** La EP y sus síntomas neuropsiquiátricos son de origen multifactorial pero parecen ser influenciados por el género, con una alta prevalencia en las mujeres.

Palabras clave: Ansiedad, depresión, enfermedad de Parkinson, género.

2020, Delgado-Lara DL, et al.. Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la Creative Commons Attribution License CC BY 4.0 International NC, que permite el uso, la distribución y la reproducción sin restricciones en cualquier medio, siempre que se acredite el autor original y la fuente.

Gender Differences in Depression and Anxiety in Parkinson's Disease

Abstract

Background: Parkinson's disease (PD) is a progressive, neurodegenerative disorder characterized by severe motor symptoms. The main pathological finding is an evident loss of dopamine-producing neurons in the substantia nigra pars compacta. Sleep disturbances, apathy, anxiety, cognitive dysfunction, dementia, and depression are neuropsychiatric symptoms also found in PD patients. As sex hormones are important factors driving structural and functional sexual differentiation in the brain, gender differences among PD patients are to be expected.

Aim: To analyze gender differences in depression and anxiety in Parkinson's disease.

Methods: Peer-reviewed literature was analyzed on PubMed database from January 2000 through July 2019.

Results: 50% of the patients with PD fulfill DSM-V criteria for major depressive episode, 40% have symptoms consistent with anxiety disorders. Women with PD have greater severity of non-motors diseases than men.

Conclusion: PD and its neuropsychiatric symptoms are multifactorial but appear to be gender influenced, with a higher prevalence among women.

Keywords: Anxiety, depression, gender, Parkinson's Disease.

Introducción

La enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno multisistémico neurodegenerativo caracterizado por temblor en reposo, rigidez, bradicinesia e inestabilidad postural. La EP provoca la muerte celular de la sustancia nigra y la presencia de cuerpos de Lewy; progresa a otras partes de los ganglios basales y las vías nerviosas que controlan los músculos que involucran varios neurotransmisores¹. Algunos factores que contribuyen a la aparición de la EP son la genética, las toxinas ambientales y los traumas². Actualmente, la EP se caracteriza además de la degeneración del sistema dopaminérgico nigroestriatal, por la participación multifocal del sistema nervioso central, periférico y autónomo, así como de otros órganos asociados con la extensa aparición de los cuerpos y neuritas distróficas de

Lewy, que resultan de un incremento anormal de α -sinucleína³. Además, también se ven afectados en la EP los sistemas serotoninérgico, noradrenérgico, acetilcolinérgico y GABAérgico⁴.

Existen tratamientos que han mostrado exitosamente mejorar la severidad de los síntomas. Desafortunadamente, todos los tratamientos han fallado en prevenir la progresión de la enfermedad y han sido dirigidos en tratar los síntomas que son más problemáticos⁵. Estas terapias incluyen el uso de: dopamina, inhibidores de la monoaminoxidasa tipo B, inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa, amantadina y anticolinérgicos. La EP no causa directamente la muerte y muchos pacientes viven una larga vida⁶.

Los trastornos del estado de ánimo como la ansiedad y la depresión son síntomas no motores reales que contribuyen significativamente a la reducción de la calidad de vida del paciente con EP. Interesantemente, muchos de estos síntomas no motores se manifiestan tiempo antes del inicio de los síntomas motores⁷.

La EP es dos veces más común en hombres que en mujeres y los factores de riesgo que parecen predisponer para esta enfermedad incluyen el historial de constipación, sentido alterado del olfato, trastornos del sueño y depresión⁸.

Existen diferencias en el inicio y progresión de la enfermedad; las mujeres son afectadas en promedio dos años más tarde que los hombres, aunque la progresión es ligeramente más rápida; también es más frecuente en mujeres la presencia de inestabilidad postural/dificultad en la marcha, mientras que en hombres es el temblor. También, las discinesias y los periodos en "off" (estado del paciente sin efecto del medicamento antiparkinsoniano) se presentan tempranamente en mujeres y exhiben diferentes respuestas farmacológicas a los anti-parkinsonianos.

Finalmente, los síntomas no motores, como la ansiedad, cambios del estado de ánimo y dolor son más prevalentes en mujeres que en hombres, razón por la que generalmente se prescriben antidepresivos, antipsicóticos y ansiolíticos; por lo tanto, se debe considerar la información antes descrita al prescribir los medicamentos⁹, *figura 1*.

El objetivo del presente estudio fue analizar las diferencias entre género en la depresión y ansiedad en pacientes con Enfermedad de Parkinson. Nuestra hipótesis es que las mujeres presentan una mayor severidad en depresión y ansiedad que los hombres con EP.

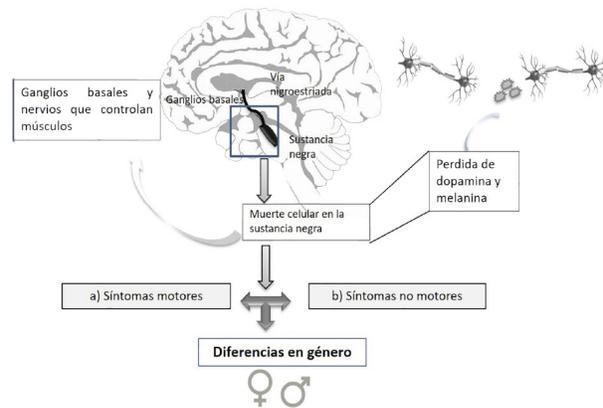


Figura 1. Diferencias de género en la enfermedad de Parkinson; tanto en hombres como mujeres se presentan los síntomas motores como los no motores, sin embargo la severidad y frecuencia difieren entre género.

Métodos

Se realizó una revisión bibliográfica en la base de datos de PubMed con el siguiente algoritmo: ((gender OR sex) AND depression AND anxiety AND Parkinson's disease). El rango de búsqueda fue de enero del 2000 a julio del 2019. El resultado de la búsqueda fueron 182 artículos, pero solo estaban disponibles 55.

Resultados

Enfermedad de Parkinson y Género

Las diferencias entre género nos permite definir si la EP se comporta de manera diferente en hombres y mujeres en el área neurológica. La EP es una condición neurológica no completamente comprendida, de origen multifactorial, que lleva a la muerte de las neuronas productoras de dopamina en el mesencéfalo, lo que explica un conjunto de síntomas que afectan el movimiento y el comportamiento^{10,13}, *figura 2*.

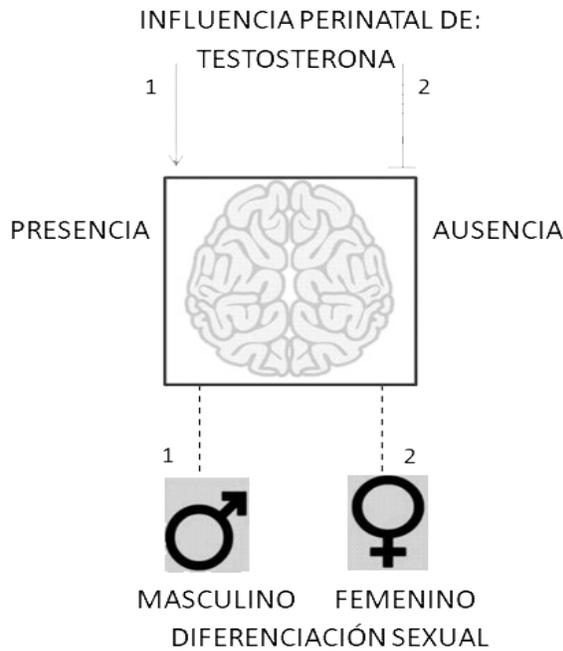


Figura 2. Influencia perinatal de la testosterona. El organismo humano nace femenino, hasta la activación de la síntesis de esteroides, manifestada en la pubertad. Se asume que la presencia o ausencia de testosterona seguirá un patrón masculino o femenino, respectivamente.

Más hombres que mujeres son diagnosticados con EP, y un gran número de diferencias entre géneros son reportados en este trastorno del movimiento. Algunos ejemplos de características clínicas que aparecen más frecuentes en hombres, son la rigidez y el trastorno de la conducta del sueño en la fase de movimientos oculares rápidos (MOR), mientras que en las mujeres, hay mayor discinesias y depresión^{14,15}.

Las diferencias entre hombres y mujeres en la cognición han sido poco examinadas; en los hombres hay informes de déficits que contribuyen a las actividades de la vida diaria en la fluidez verbal y el reconocimiento de las emociones faciales,

en mujeres, se reportan déficits en el área visoespacial. Lo que sugiere que el género puede interactuar con la enfermedad para afectar las capacidades cognitivas en la EP^{16,17}. Una posible fuente de diferencias entre hombres y mujeres en las características clínicas y cognitivas en la EP es el efecto de los estrógenos en las neuronas y vías dopaminérgicas del cerebro¹⁸. Este efecto aún no se comprende por completo, ya que actualmente es limitada la visión de cómo las fluctuaciones de los estrógenos afectan el cerebro durante la su ontogenia, *figura 3*.

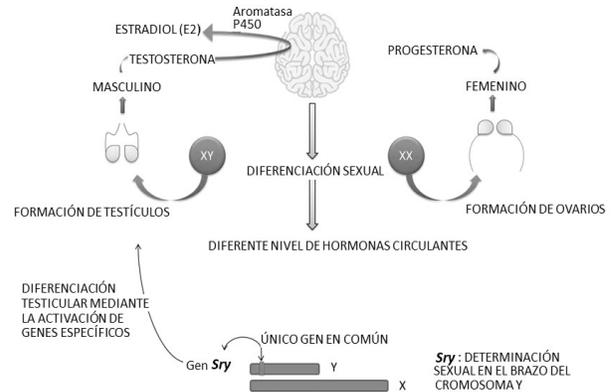


Figura 3. Determinación del género cerebral. La diferenciación sexual conduce a un nivel diferente de hormonas circulantes, solo se encontró un gen en común con todos los mamíferos, nombrados, gen *Sry*. Este activa la vía masculina induciendo genes específicos de testículos y reprimen genes.

En cuanto a la progresión de la enfermedad, también es diferente de acuerdo al género; los hombres presentan mayor número de síntomas motores, aunque las mujeres mencionan que sus síntomas les causan mayor angustia¹⁹. Además, el uso de los medicamentos exhibe fluctuaciones clínicas y algunas complicaciones, donde un paciente puede tener periodos normales durante el día, alternados con periodos de empeoramiento de los síntomas, además de discinesias; incluidos los movimientos involuntarios incapacitantes de

forma repentina^{16,20}; aunque son más frecuentes las discinesias (debido al medicamento) en los hombres, en las mujeres su presencia se asocia con la pérdida de peso. En general, las mujeres son más propensas a padecer depresión y efectos adversos durante la enfermedad que los hombres, pero son menos comunicativas y más tolerantes. Estas situaciones han propuesto que los estrógenos tienen un carácter modificador e incluso neuroprotector, que explicaría por qué las mujeres tienen una fase preclínica más benigna que los hombres, pero cuando los niveles de estrógeno cambian, se presentan más alteraciones del comportamiento y del movimiento^{17,20,2}, *figura 4*.

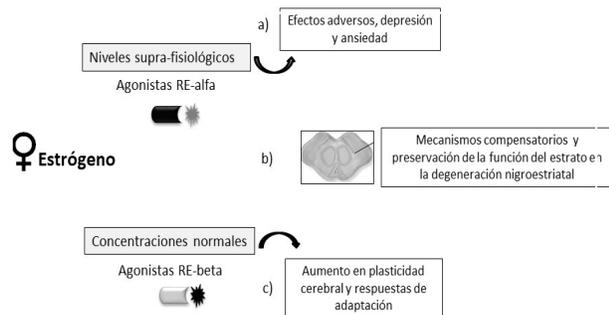


Figura 4. Acciones regulatorias de receptores de estrógeno. El estrógeno parece ser parte de los mecanismos patogénicos en las enfermedades psiquiátricas a niveles supra-fisiológicos (a), como mecanismos compensatorios (b) o a niveles normales (c).

La enfermedad de Parkinson generalmente es vista como un trastorno motor; sin embargo, hoy en día se reconoce que los síntomas no motores (SNM) ocurren durante el desarrollo de la enfermedad, incluso aparecen antes de los síntomas motores²². A pesar de los problemas causados al paciente, estos síntomas son frecuentemente ignorados y poco reconocidos por los profesionales de la salud o no son reportados por el paciente²³. Actualmente contamos con instrumentos para unificar los criterios en la búsqueda de SNM de la enfermedad de Parkinson.

Las diferencias entre géneros en términos de la estructura y función cerebral, los cambios físicos asociados con la edad o incluso las actitudes sociales, pueden contribuir a las diferencias en la expresión de los trastornos cerebrales. Algunos estudios han reportado aumento en la frecuencia de la EP en hombres y cierta discrepancia en relación a los síntomas motores. De cualquier manera, hay poca información sobre las diferencias de género en los SNM^{8,9,24}.

La EP muchas veces se complica por una variedad de trastornos neuropsiquiátricos que incluyen, entre otros, depresión y ansiedad. Además, los pacientes con EP presentan complicaciones psiquiátricas como un efecto adverso a los medicamentos usados en el tratamiento de la enfermedad; los más comunes son las alucinaciones, delirios, cambios en el estado del ánimo, ansiedad, síndromes confusionales y trastornos del comportamiento sexual^{25,26,27}.

Depresión y ansiedad

La depresión es la complicación neuropsiquiátrica más común en la EP y se ha demostrado que es un determinante importante de la mala calidad de vida, a menudo independientemente de la gravedad de los síntomas motores. Aunque la prevalencia de depresión en la EP varía entre el 12% y 90% según los estudios en general, podemos inferir que casi el 50% de los pacientes con síntomas depresivos, cumplen con la mitad de los criterios para un episodio de depresión mayor de acuerdo a la clasificación de la DSM-V^{28,30}. El perfil clínico de la depresión en la EP incluye síntomas típicos y atípicos, como la pérdida de interés en actividades sociales, familiares o relaciones interpersonales, junto con otras, como la coexistencia de un alto grado de trastornos de pánico y ansiedad, algunas veces asociado al sentimiento de baja estima y síntomas psicóticos en pacientes con EP; nosotros encontramos que del 20 al 90% de los pacientes tenían síntomas depresivos

(dependiendo del país y la escala usada) en los que la mitad de los casos se asociaron con ansiedad y un tercio de los casos con apatía. Además, en algunos casos apareció euforia, irritabilidad, desinhibición y con menos frecuencia delirios o comportamientos motores aberrantes^{29,31}.

Varios estudios han mostrado una correlación positiva entre la intensidad de los síntomas depresivos con el grado de deterioro cognitivo en pacientes con EP y una prueba del Mini-Mental superior de 20, la incidencia de episodios depresivos mayores fue de 3.6% y ascendió a 25.6% en pacientes con una evaluación del Mini-Mental inferior a 20^{32,33}.

La severidad de la depresión es uno de los factores que mejor se correlaciona con el grado de deterioro cognitivo^{34,35}. Algunos estudios han demostrado una asociación específica entre la depresión y las pruebas de daño frontal ejecutivo y de la memoria; como es la escala de inteligencia de Wechsler para adultos (WAIS). Estos hallazgos son apoyados por la reducción del metabolismo cerebral y la reducción del flujo sanguíneo en la corteza frontal inferior, temporal y en el núcleo caudado, descrito en pacientes con EP con depresión. Estos estudios mostraron diferencias de género, especialmente en mujeres entre los 50 a 60 años^{36,37}.

Hasta un 40% de los pacientes con EP puede presentar síntomas compatibles con un diagnóstico de ansiedad, asociado o no a depresión, de acuerdo al DSM-V³⁸. Estos hallazgos, exceden considerablemente los porcentajes de tablas similares encontradas en la población general y con otras enfermedades crónicas; además, la intensidad de la ansiedad no se correlaciona con la severidad de la enfermedad lo cual indica que la ansiedad no es simplemente una reacción a la discapacidad funcional generada por la enfermedad. Se ha sugerido que la presencia de síntomas depresivos

en la EP puede ser consecuencia de la enfermedad crónica que progresivamente empeora el estado físico de los pacientes³⁹. Gotham et al., encontraron tasas similares de síntomas depresivos, medido por diversas escalas, en pacientes con EP y pacientes con otras enfermedades crónicas e incapacitantes, y también se presenta con características similares a los síntomas depresivos⁴⁰. Paralelamente, los trastornos de ansiedad frecuentemente aparecen durante los periodos en "off" y su intensidad se correlaciona con el empeoramiento de la función motora y la duración de la enfermedad, lo que sugiere que al menos algunos de estos síntomas son una reacción a la discapacidad física progresiva que los pacientes experimentan durante el curso de la enfermedad^{41,42}.

Por el contrario, algunos autores han demostrado que la frecuencia de los síntomas de ansiedad y depresión, son similares en pacientes tratados, por lo tanto, con menor grado de discapacidad, que los pacientes no tratados o de novo en los que el efecto de la discapacidad funcional es poco importante⁴³. Otros autores, han demostrado que la intensidad de los síntomas depresivos está solo moderadamente correlacionada con la intensidad de los síntomas motores o el grado de discapacidad física y otras variables como la edad, severidad de los síntomas o años de evolución de la enfermedad^{44,45}. Por último sabemos que las fluctuaciones no motoras como la ansiedad, depresión, cambios de estado de ánimo y dolor, son más prevalentes en mujeres que en hombres⁴⁶⁻⁴⁹.

Discusión

La depresión en la EP se considera un proceso endógeno, su base fisiopatológica es multifactorial. La depresión ha sido asociada con un defecto en la modulación dopaminérgica orbitofrontal-estriatal, mesocortical y en el circuito mesolímbico. Los pacientes con EP y depresión muestran pérdida

de las terminales dopaminérgicas así como niveles de dopamina disminuidos en la corteza límbica y núcleo accumbens⁵⁰. Otros datos que apoyan esta hipótesis son el incremento de síntomas de ansiedad y depresión después de instituir la terapia dopaminérgica y la disminución de los niveles del ácido homovanílico en plasma, metabolito de la dopamina, descrito en estos pacientes⁵¹.

Existen otros núcleos subcorticales también involucrados en la patogenia de algunos trastornos neuropsiquiátricos observados en la EP. Pacientes con EP y depresión, presentan una gran pérdida neuronal en la región del núcleo caudado y locus coeruleus en relación a pacientes con EP sin síntomas depresivos, lo que implica que el sistema noradrenérgico puede jugar un papel importante en la etiología de la depresión en la EP⁵². Finalmente, la buena respuesta al tratamiento con inhibidores de la monoaminoxidasa, antidepresivos tricíclicos y, especialmente a inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina, en pacientes con depresión asociada a la EP, sugiere la participación serotoninérgica en la génesis de estos síntomas⁵³. Esta hipótesis puede ser respaldada por la gran pérdida de neuronas serotoninérgicas en el núcleo del rafé en pacientes con EP y depresión versus pacientes sin síntomas depresivos⁵⁴, así como las bajas concentraciones de ácido 5-HIAA (metabolito de la serotonina) existentes en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con EP y depresión versus pacientes con EP y sujetos control sin depresión.

Una hipótesis mixta sugiere una implicación serotoninérgica-dopaminérgica como origen de la

depresión en la EP que involucra la degeneración del sistema mesocorticolímbico descrita en pacientes con EP, y genera depresión como resultado de una disfunción del área orbitofrontal, la cual, es la mayor fuente de información en el núcleo serotoninérgico del rafé en cerebro medio. La disfunción de estas áreas corticales causa secundariamente la disfunción de los núcleos serotoninérgicos localizados en el tallo cerebral⁵⁵.

Conclusión

La atención en la enfermedad de Parkinson debe ser integral ya que afecta diversos órganos y sentidos; además del área motora del sistema nervioso, la parte neuropsicológica y neuropsiquiátrica tienden a manifestar sus síntomas clínicos incluso antes que los motores. Los hombres presentan una mayor cantidad de síntomas motores, las mujeres presentan mayor depresión y ansiedad. El conocimiento sobre las diferencias en la presentación de los síntomas de la EP en hombres y mujeres y la fisiopatología subyacente de estas diferencias, puede mejorar la precisión y la eficiencia en el tratamiento de la enfermedad y su resultado se reflejará en la calidad de vida.

Financiamiento

Recursos propios del equipo de investigación.

Conflicto de intereses

Los autores reportan que no existe conflicto de intereses con relación a los materiales o métodos utilizados, así como con los resultados presentados en este artículo.

Referencias

1. Gazewood JD, Richards DR, Clebak K. Parkinson disease: an update. *Am Fam Physician* 2013; 87:267–73.
2. Ascherio A, Schwarzschild MA. The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention. *Lancet Neurol* 2016;15:1257–72. [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)30230-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(16)30230-7)
3. Jellinger KA. Neuropathology of sporadic Parkinson's disease: evaluation and changes of concepts. *Mov Disord* 2012; 27:8–30. DOI: 10.1002/mds.23795

4. Alexander GE. Biology of Parkinson's disease: Pathogenesis and pathophysiology of a multisystem neurodegenerative disorder. *Dialogues Clin Neurosci* 2004; 6:259–80.
5. Dietrichs E, Odin P. Algorithms for the treatment of motor problems in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand.* 2017; 136:378–85. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28133726>
6. Valera E, Masliah E. Combination therapies: The next logical Step for the treatment of synucleinopathies? *Mov Disord* 2016; 31:225–34. DOI: [10.1002/mds.26428](https://doi.org/10.1002/mds.26428)
7. Cui S-S, Du J-J, Fu R, Lin Y-Q, Huang P, He Y-C, et al. Prevalence and risk factors for depression and anxiety in Chinese patients with Parkinson disease. *BMC Geriatr* 2017; 17:270. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29166864>
8. Picillo M, Fasano A. How much does sex matter in Parkinson disease?. *Neurol* 2015; 84:2102–4. DOI: [10.1212/WNL.0000000000001621](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001621)
9. Colombo D, Abbruzzese G, Antonini A, Barone P, Bellia G, Franconi F, et al. The “gender factor” in wearing-off among patients with parkinson's disease: A post hoc analysis of DEEP study. *Sci World J* 2015; 2015:787451. <https://doi.org/10.1155/2015/787451>
10. JC, Matis M, Ruzich MJ. Conceptualization of depression in Parkinson's disease. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2005; 1:135–43. doi: [10.1007/s11910-013-0409-5](https://doi.org/10.1007/s11910-013-0409-5)
11. Alatríste-Booth V, Rodríguez-Violante M, Camacho-Ordoñez A, Cervantes-Arriaga A. Prevalence and correlates of sleep disorders in Parkinson's disease: a polysomnographic study. *Arq Neuropsiquiatr* 2015; 73:241–5. DOI: [10.1590/0004-282X20140228](https://doi.org/10.1590/0004-282X20140228)
12. Yang H-J, Kim YE, Yun JY, Ehm G, Kim H-J, Jeon BS. Comparison of sleep and other non-motor symptoms between SWEDDs patients and de novo Parkinson's disease patients. *Park Relat Disord* 2014; 20:1419–22. DOI: [10.1016/j.parkreldis.2014.09.024](https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2014.09.024)
13. Goldenberg MM. Medical management of Parkinson's disease. *Pharm Ther* 2008; 33:590–606.
14. Shrestha S, Kamel F, Umbach DM, Beane Freeman LE, Koutros S, Alavanja M, et al. Nonmotor symptoms and Parkinson disease in United States farmers and spouses. *PLoS One* 2017; 12:e0185510. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28953962>
15. Petrova M, Mehrabian-Spasova S, Aarsland D, Raycheva M, Traykov L. Clinical and neuropsychological differences between mild Parkinson's disease dementia and dementia with Lewy Bodies. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra* 2015; 5:212–20. doi: [10.1159/000375363](https://doi.org/10.1159/000375363)
16. Eskow Jaunarajs KL, Dupre KB, Ostock CY, Button T, Deak T, Bishop C. Behavioral and neurochemical effects of chronic L-DOPA treatment on non-motor sequelae in the hemiparkinsonian rat. *Behav Pharmacol* 2011; 21:627–37.
17. Eskow Jaunarajs K. Potential mechanisms underlying anxiety and depression in Parkinson's disease: consequences of L-DOPA treatment. *Neurosci Biobehav Rev* 2011; 35:556–64. DOI: [10.1016/j.neubiorev.2010.06.007](https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.06.007)
18. Heller J, Mirzazade S, Romanzetti S, Habel U, Derntl B, Freitag NM, et al. Impact of gender and genetics on emotion processing in Parkinson's disease-A multimodal study. *NeuroImage Clin* 2018; 18:305–14. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29876251>
19. Miller IN, Cronin-Golomb A. Gender differences in Parkinson's disease: Clinical characteristics and cognition. *Movement Disorders* 2010; 25:2695–703. DOI: [10.1002/mds.23388](https://doi.org/10.1002/mds.23388)
20. Blonder LX, Slevin JT. Emotional Dysfunction in Parkinson's Disease. *Behav Neurol* 2011; 24:201–17. DOI: [10.3233/BEN-2011-0329](https://doi.org/10.3233/BEN-2011-0329)
21. Jurado-Coronel JC, Cabezas R, Ávila Rodríguez MF, Echeverría V, García-Segura LM, Barreto GE. Sex differences in Parkinson's disease: Features on clinical symptoms, treatment outcome, sexual hormones and genetics. *Front Neuroendocrinol* 2018; 50:18–30. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0091302217300596>
22. Munhoz RP, Moro A, Silveira-Moriyama L, Teive HA, Munhoz RP, Moro A, et al. Non-motor signs in Parkinson's disease: a review. *Arq Neuropsiquiatr.* 2015; 73:454–62. http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2015000500015&lng=en&tlng=en

23. Todorova A, Jenner P, Ray Chaudhuri K. Non-motor Parkinson's: integral to motor Parkinson's, yet often neglected. *Pract Neurol*. 2014; 14:310-22. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24699931>
24. Loke H, Harley V, Lee J. Biological factors underlying sex differences in neurological disorders. *Int J Biochem Cell Biol*. 2015; 65:139-50. DOI: [10.1016/j.biocel.2015.05.024](https://doi.org/10.1016/j.biocel.2015.05.024)
25. Jiang S-M, Yuan Y-S, Tong Q, Zhang L, Xu Q-R, Ding J, et al. The association between clinically relevant anxiety and other non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Neurol Sci* 2015; 36:2105-9. DOI: [10.1007/s10072-015-2320-0](https://doi.org/10.1007/s10072-015-2320-0)
26. Pellicano C, Assogna F, Cravello L, Langella R, Caltagirone C, Spalletta G, et al. Neuropsychiatric and cognitive symptoms and body side of onset of parkinsonism in unmedicated Parkinson's disease patients. *Park Relat Disord* 2015; 21:1096-100. DOI: [10.1016/j.parkreldis.2015.07.002](https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.07.002)
27. Oikonomou E, Paparrigopoulos T. Neuropsychiatric manifestations in Parkinson's disease. *Psychiatriki* 2015; 26:116-30.
28. Bora E, Walterfang M, Velakoulis D. Theory of mind in Parkinson's disease: A meta-analysis. *Behav Brain Res* 2015; 292:515-20. DOI: [10.1016/j.bbr.2015.07.012](https://doi.org/10.1016/j.bbr.2015.07.012)
29. Torbey E, Pachana NA, Dissanayaka NNW. Depression rating scales in Parkinson's disease: A critical review updating recent literature. *J Affect Disord* 2015; 184:216-24. DOI: [10.1016/j.jad.2015.05.059](https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.05.059)
30. Sinanović O, Hudić J, Zukić S, Kapidžić A, Zonić L, Vidović M. Depression and dementia in Parkinson's disease. *Acta Clin Croat* 2015; 54:73-6.
31. Assogna F, Fagioli S, Cravello L, Mecio G, Pierantozzi M, Stefani A, et al. Depressive symptoms in Parkinson's disease and in non-neurological medical illnesses. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2013; 9:389-96. DOI: [10.2147/NDT.S40013](https://doi.org/10.2147/NDT.S40013)
32. Wiesli D, Meyer A, Fuhr P, Gschwandtner U. Influence of Mild Cognitive Impairment, Depression, and Anxiety on the Quality of Life of Patients with Parkinson Disease. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra* 2017; 7:297-308. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29118782>
33. Hindle J, Hurt C, Burn D, Brown R, Samuel M, Wilson K, et al. The effects of cognitive reserve and lifestyle on cognition and dementia in Parkinson's disease—a longitudinal cohort study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2016; 31:13-23. DOI: [10.1002/gps.4284](https://doi.org/10.1002/gps.4284)
34. Rod NH, Bordelon Y, Thompson A, Marcotte E, Ritz B. Major life events and development of major depression in Parkinson's disease patients. *Eur J Neurol* 2013; 20:663-70. DOI: [10.1111/ene.12019](https://doi.org/10.1111/ene.12019)
35. Piccinni A, Marazziti D, Veltri A, Ceravolo R, Ramacciotti C, Carlini M, et al. Depressive symptoms in Parkinson's disease. *Compr Psychiatry* 2012; 53:727-31. DOI: [10.1016/j.comppsy.2011.11.002](https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2011.11.002)
36. Perrin AJ, Nosova E, Co K, Book A, Lu O, Silva V, et al. Gender differences in Parkinson's disease depression. *Park Relat Disord* 2017; 36:93-7. DOI: [10.1016/j.parkreldis.2016.12.026](https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2016.12.026)
37. Fullard ME, Thibault DP, Todaro V, Foster S, Katz L, Morgan R, et al. Sex disparities in health and health care utilization after Parkinson diagnosis: Rethinking PD associated disability. *Park Relat Disord* 2017; 48:45-50. DOI: [10.1016/j.parkreldis.2017.12.012](https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2017.12.012)
38. Dissanayaka N, Torbey E, Pachana N. Anxiety rating scales in Parkinson's disease: a critical review updating recent literature. *Int Psychogeriatr*. 2015; 21:1777-84. DOI: [10.1017/S1041610215000885](https://doi.org/10.1017/S1041610215000885)
39. Rana AQ, Qureshi ARM, Rehman N, Mohammed A, Sarfraz Z, Rana R. Disability from pain directly correlated with depression in Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg* 2017; 160:1-4. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clineuro.2017.05.022>
40. Calleo J, Amspoker A, Sarwar A, Kunik M, Jankovic J, Marsh L, et al. A pilot study of a cognitive-behavioral treatment for anxiety and depression in patients with Parkinson disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2015; 28:210-7. DOI: [10.1177/0891988715588831](https://doi.org/10.1177/0891988715588831)
41. Rutten S, Ghielen I, Vriend C, Hoogendoorn AW, Berendse HW, Leentjens AFG, et al. Anxiety in Parkinson's disease: Symptom dimensions and overlap with depression and autonomic failure. *Park Relat Disord* 2015; 21:189-93. DOI: [10.1016/j.parkreldis.2014.11.019](https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2014.11.019)

42. Kovács M, Makkos A, Aschermann Z, Janszky J, Komoly S, Weintraut R, et al. Impact of Sex on the Nonmotor Symptoms and the Health-Related Quality of Life in Parkinson's Disease. *Parkinsons Dis.* 2016;2016:7951840. DOI: [10.1155/2016/7951840](https://doi.org/10.1155/2016/7951840)
43. Zhang H, Gu Z, An J, Wang C, Chan P. Non-Motor Symptoms in Treated and Untreated Chinese Patients with Early Parkinson's Disease. *Tohoku J Exp Med* 2014; 232:129-36. DOI: [10.1620/tjem.232.129](https://doi.org/10.1620/tjem.232.129)
44. Pontone GM, Bakker CC, Chen S, Mari Z, Marsh L, Rabins P V, et al. The longitudinal impact of depression on disability in Parkinson disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2016; 31:458-65. DOI: [10.1002/gps.4350](https://doi.org/10.1002/gps.4350)
45. Wee N, Kandiah N, Acharyya S, Chander RJ, Ng A, Au WL, et al. Depression and anxiety are co-morbid but dissociable in mild Parkinson's disease: A prospective longitudinal study of patterns and predictors. *Park Relat Disord* 2016; 23:50-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.12.001>
46. Ullah MF, Ahmad A, Bhat SH, Abu-Duhier FM, Barreto GE, Ashraf GM. Impact of sex differences and gender specificity on behavioral characteristics and pathophysiology of neurodegenerative disorders. *Neurosci Biobehav Rev* 2019; 102:95–105. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S014976341830811X>
47. Picillo M, Nicoletti A, Fetoni V, Garavaglia B, Barone P, Pellicchia MT. The relevance of gender in Parkinson's disease: a review. *J Neurol.* 2017; 264:1583–607. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28054129>
48. Martinez-Martin P, Falup Pecurariu C, Odin P, Hilten JJ, Antonini A, Rojo-Abuin JM, et al. Gender-related differences in the burden of non-motor symptoms in Parkinson's disease. *J Neurol* 2012; 259:1639-47. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22237822>
49. Hu T, Ou R, Liu H, Hou Y, Wei Q, Song W, et al. Gender and onset age related-differences of non-motor symptoms and quality of life in drug-naïve Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg* 2018; 175:124-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30408646>
50. Thobois S, Prange S, Sgambato-Faure V, Tremblay L, Broussolle E. Imaging the Etiology of Apathy, Anxiety, and Depression in Parkinson's Disease: Implication for Treatment. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2017;17:76. DOI: [10.1007/s11910-017-0788-0](https://doi.org/10.1007/s11910-017-0788-0)
51. Holtbernd F, Ma Y, Peng S, Schwartz F, Timmermann L, Kracht L, et al. Dopaminergic correlates of metabolic network activity in Parkinson's disease. *Hum Brain Mapp.* 2015;36:3575–85. DOI: [10.1002/hbm.22863](https://doi.org/10.1002/hbm.22863)
52. Halliday G. An evidence base for noradrenergic deficits in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2012; 27:1589-91. DOI: [10.1002/mds.25202](https://doi.org/10.1002/mds.25202)
53. Halliday G. An evidence base for noradrenergic deficits in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2012; 27:1589-91.
54. Lee M, Ryu YH, Cho WG, Kang YW, Lee SJ, Jeon TJ, et al. Relationship between dopamine deficit and the expression of depressive behavior resulted from alteration of serotonin system. *Synapse.* 2015;69:453–60. DOI: [10.1002/syn.21834](https://doi.org/10.1002/syn.21834)
55. Schaeffer E, Berg D. Dopaminergic Therapies for Non-motor Symptoms in Parkinson's Disease. *CNS Drugs.* 2017;31:551–70. DOI: [10.1007/s40263-017-0450-z](https://doi.org/10.1007/s40263-017-0450-z)

Artículo sin conflicto de interés

© Archivos de Neurociencias