

“LOS ANTIDEPRESIVOS EN LA NEUROLOGÍA: UNA VISIÓN MÁS ALLÁ DE LA DEPRESIÓN”

Elena Inmaculada Benítez Sánchez

MIR en Psiquiatría del Hospital Universitario de Badajoz

elenaybs10@gmail.com

J. Inmaculada Sánchez Casado

Profesora Titular del Departamento de Psicología y Antropología.

Universidad de Extremadura

iscasado@unex.es

M^º del Mar Marcos Toledano

Facultativo Especialista del Área de Neurología del Hospital Universitario de Badajoz.

mariadelmar.marcos@salud-juntaex.es

Susana Sánchez Herrera

Profesora del Departamento Psicología y Antropología.

Universidad de Extremadura

ssanchez@unex.es

Recepción Artículo: 06 diciembre 2021

Admisión Evaluación: 06 diciembre 2021

Informe Evaluador 1: 07 diciembre 2021

Informe Evaluador 2: 07 diciembre 2021

Aprobación Publicación: 07 diciembre 2021

RESUMEN

Los antidepresivos son *fármacos muy comunmente utilizados* en el área de la Neurología, *el problema es que su uso se ve limitado en muchas ocasiones por los profesionales al tratamiento específico de la depresión*. Con este análisis del estado de la cuestión, se pretende **valorar el uso de los antidepresivos más allá de lo común**, y proveer de una **visión más holística** con respecto a su uso en otras patologías. Para ello se va a analizar algunas de las enfermedades más prevalentes en la neurología como son el deterioro cognitivo, la enfermedad de Parkinson, el Alzheimer, la Esclerosis Múltiple, el Post-Ictus, la Cefalea Tensional o la Migraña. Lo interesante de nuestra aportación es visibilizar que los problemas neurológicos pueden ser tratados y mejorar su curso, evolución y pronóstico con el tratamiento antidepresivo; y que éste se extiende más allá de lo que sería un “simple tratamiento de la depresión per se”. En ese sentido la calidad de vida de los pacientes, su autodeterminación y participación social se ven sensiblemente mejoradas al ajustar las interacciones de los fármacos de última generación.

Palabras clave: antidepresivos; depresión; enfermedades neurológicas

ABSTRACT

“Antidepressants in neurology: A view beyond depression”. The antidepressants are a group of drugs commonly used in the area of Neurology, the main problem is that their use is in many occasions limited

“LOS ANTIDEPRESIVOS EN LA NEUROLOGÍA: UNA VISIÓN MÁS ALLÁ DE LA DEPRESIÓN”

by the physicians to the specific treatment of depression. With the analysis of the state of the art, we intend to value the use of antidepressants beyond the daily clinic, giving an holistic view to other pathologies. In order to do that, some of the more prevalent diseases in Neurology are going to be analysed, such as, Parkinson's, Alzheimer's, Multiple Sclerosis, post-stroke, tension headache or migraine. The interesting thing about our contribution is to make visible that neurological problems can be treated and improve their course, evolution and prognosis with antidepressant treatment; and that this extends beyond what would be a “simple treatment of depression per se”. In this sense, the quality of life of patients, their self-determination and social participation are significantly improved when adjusting the interactions of the latest generation drugs.

Keywords: antidepressants; depression; neurological disease.

ANTECEDENTES DE LA TEMÁTICA A TRATAR

La primera tarea cuando hablamos de “antidepresivos” **no es otra que familiarizarnos con todos los tipos que podemos utilizar y que están disponibles**. Como vemos se trata de un campo muy amplio, donde podemos ver múltiples grupos farmacológicos; de ahí que *por su uso* nos vamos a centrar concretamente en *los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS)*, *los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina y noradrenalina (ISRSN)*, *los tricíclicos* y algún otro que resulte interesante en su utilización clínica.

Los **ISRS son fármacos muy utilizados y seguros en la práctica clínica diaria**, se trata de formulaciones que actúan de manera específica realizando una inhibición sobre el terminal axónico y la zona somatodendrítica. Se trata de compuestos con una buena absorción por vía oral, y alcanzan concentraciones plasmáticas máximas en un rango de 2-3 horas. El **metabolismo es principalmente por vía hepática**, y en algunas ocasiones se convierten en metabolitos activos (sertralina, citalopram, fluoxetina, trazodona, venlafaxina, duloxetina, mianserina, mirtazapina y bupropión). En su mayoría, la eliminación se da por vía renal (1).

Clásicamente cuando hablamos de los ISRS nos estamos refiriendo a los siguientes:

- Fluoxetina.**
- Paroxetina.**
- Sertralina**
- Citalopram/Escitalopram.**
- Fluvoxamina.**

Cada uno de ellos tiene unas características diferenciadoras importantes, pero por reseñar alguna, podemos enumerar:

•**Fluoxetina:** se considera el más activador del grupo y se caracteriza por ser el que presenta la vida media más larga; esto se produce porque degrada en su metabolito activo (norfluoxetina) y ésta presenta una vida media tres veces más prolongada que la fluoxetina (4-6 días).

•**Paroxetina:** como efecto adverso produce sensación de plenitud, con lo que se suele usar en pacientes con obesidad o que tengan trastornos con el peso.

•**Sertralina:** es el considerado como más seguro dentro de los antidepresivos para su uso en ancianos y en pacientes con alto riesgo cardiovascular.

•**Citalopram/Escitalopram:** el citalopram se trata de uno de los fármacos antidepresivos más limpios y potentes, de ahí que su uso se haya generalizado en pacientes pluripatológicos. Con respecto a su “hermano farmacológico o **enantiómero**” es algo más potente pero también tiene más efectos secundarios.

•**Fluvoxamina:** es el menos utilizado de los antidepresivos, quizás por la cantidad importante de efectos secundarios que presenta al ser inhibidor potente de la enzima CYP3A4.

Los ISRSN, son comunmente conocidos como “duales” ya que actúan sobre dos neurotransmisores, la serotonina y la noradrenalina. Se trata de **3 antidepresivos principales: duloxetina, venlafaxina y desvenlafaxina**. Este tipo de fármacos presentan una fijación a proteínas del 35% (disminuyendo la posibilidad de desplazar otros fármacos unidos más fuertemente), justo al contrario que ocurre con los ISRS puros. (1)

Como características peculiares del manejo de cada uno:

•**Duloxetina**: comúnmente usada para el dolor neuropático.

•**Venlafaxina**: dependiendo de la dosis a la que la usemos nos encontramos con un efecto casi exclusivamente de ISRS, (a dosis bajas de 75 mg) o con un efecto más noradrenérgico a dosis altas de tratamiento (225 mg). También hay que tener especial precaución porque en su uso se ha descubierto que en pacientes con alto riesgo cardiovascular o en sobredosis presenta un alto riesgo de producir arritmias tipo “*Torsade de Pointes*” o arritmias ventriculares malignas.

•**Desvenlafaxina**: se ha descubierto que puede potenciar los episodios de heteroagresividad en personas que hayan padecido previamente este tipo de cuadros, con lo que no se recomienda su uso en estos pacientes.

Los **antidepresivos tricíclicos (amitriptilina, imipramina, clorimipramina...)** con respecto a estos fármacos nos encontramos con que no se recomienda su uso en muchas ocasiones por el **bajo perfil de seguridad** que presentan. Se trata de fármacos que aunque son altamente efectivos, tiene mucho riesgo de producir efectos adversos entre los que se encuentran *el aumento de peso, la hipernoradrenergia o las alteraciones anticolinérgicas*.

Otros antidepresivos que pueden resultar útiles en estos tratamientos son el **bupropion** que es un inhibidor selectivo de la recaptación de la dopamina y noradrenalina o la **vortioxetina** que es un ISRS caracterizado por su multimodalidad, es decir, su capacidad de tocar múltiples receptores; esta situación como efecto adverso puede acabar provocando muchos más efectos secundarios que un ISRS “clásico”.

OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

*La utilización de antidepresivos en las enfermedades neurológicas es una práctica muy común en la clínica diaria, principalmente por la estrecha relación entre las comorbilidades psiquiátricas y las enfermedades neurológicas, lo que hace plantearse la necesidad de un conocimiento más específico sobre **con qué fármacos obtendríamos el máximo beneficio para los pacientes y no solo para el tratamiento de la depresión que puede encontrarse asociada a múltiples patologías neurológicas sino también para mejorar su autoeficacia y participación social, y por ende, su calidad de vida.***

En este caso el **objetivo principal de la investigación recae en un análisis pormenorizado del uso de los antidepresivos en distintas enfermedades neurológicas en el que se ha utilizado como base la literatura científica**. Principalmente se han escogido **enfermedades neurológicas que por su frecuencia, o características tengan repercusiones globales en la persona o suelen llevar asociado algún tipo de comorbilidad psiquiátrica**.

Con este tipo de estudio lo que **interesa valorar es el uso que le podamos dar a los antidepresivos más allá de lo que sería el tratamiento “per se” de la propia depresión**, por ejemplo como tratamientos preventivos en enfermedades como la migraña o el post-ictus.

METODOLOGÍA O INSTRUMENTOS UTILIZADOS

Para la realización de esta revisión bibliográfica se han revisado distintas bases de datos, entre las que se encuentran **Medline, Scopus, Web of Science, Google Scholar entre otras**. Como criterios seleccionadores básicos se han escogido aquellos artículos que sean de los **últimos 15 años**, que estén disponibles al **completo como recurso por la Universidad de Extremadura** y que contuvieran las palabras claves “antidepresivo/antidepressant” y la enfermedad a valorar en cada momento (“alzheimer”, “parkinson’s disease”...).

RESULTADOS OBTENIDOS EN EL ANÁLISIS

Antidepresivos en deterioro cognitivo

El **deterioro cognitivo es una de las enfermedades que por sus propias características fisiopatológicas se ha visto que más intrínsecamente puede estar relacionada con la depresión y las**

“LOS ANTIDEPRESIVOS EN LA NEUROLOGÍA: UNA VISIÓN MÁS ALLÁ DE LA DEPRESIÓN”

alteración del estado del ánimo en las personas que lo padecen. Se trata de una alteración en el sistema HPA, que produce una hiperactivación del mismo generando altos niveles de corticoides que acaban desarrollando alteraciones tanto de la memoria como del aprendizaje. *Esta situación que se genera en la depresión, se ha visto que también lo podemos encontrar en el deterioro cognitivo;* eso genera la hipótesis de que ambos tengan un sustrato común. Se trata por tanto de una de las razones por las cuales podemos ver que algunas teorías han postulado que la depresión podría ser una reacción psicológica a la pérdida cognitiva percibida en ancianos y que por tanto puede existir una relación entre la edad de inicio de la depresión con el deterioro cognitivo. (2)

Lo que se ha observado de manera inicial es que **la prevalencia de síntomas depresivos en pacientes ancianos con deterioro cognitivo leve es más alta** que en pacientes ancianos con buen nivel cognitivo, además se ha valorado que los dominios más afectados en el deterioro cognitivo son la memoria, las funciones ejecutivas y la velocidad de procesamiento cerebral. (2)

El problema cuando tratamos con **esta enfermedad, radica, en la dificultad que presentamos a la hora de hacer estudios,** ya que existen multitud de limitaciones no solo por la dificultad de valorar adecuadamente todas las alteraciones presentes y clasificarlas o por la diversidad de moléculas que podemos usar como tratamiento sino por la problemática real de saber si es efecto farmacológico directo del antidepresivo sobre la función cognitiva lo que ha mejorado al paciente o si son los cambios cognitivos los que acompañan a la mejora clínica. (2)

Con respecto a los estudios realizados, los fármacos planteados con los que se ha trabajado han sido los siguientes:

Tabla 1: Fármacos más útiles en el deterioro cognitivo. (Elaboración Propia, 2021).

Fluoxetina	Sertralina	Escitalopram y Duloxetina	Tricíclicos/IMAO/ Paroxetina.
Diversos estudios apuntan a que puede producir cierta mejoría en memoria y cognición en pacientes con un deterioro cognitivo leve, incluso sin clínica depresiva sobreañadida.	Al comparar respondedores con no respondedores al tratamiento, la mejoría cognitiva se limitaba a las medidas de atención y función ejecutiva. Por otro lado, dicha mejoría apreciada con el tratamiento con sertralina era pequeña	Ambos grupos eran respondedores al tratamiento presentaban mejorías en memoria episódica, memoria de trabajo y velocidad de procesamiento mental.	No han mostrados cambios cognitivos en pacientes deprimidos.

Antidepresivos en la enfermedad de alzheimer

El **alzheimer es la causa más frecuente de demencia en las personas mayores,** las alteraciones del humor y los cambios de comportamiento son frecuentemente la primera manifestación de la enfermedad y afecta así a dos tercios de aquellas personas que presentan Alzheimer. La prevalencia de los síntomas depresivos van de un 15% a un 63%. De hecho se ha sugerido un origen común patogénicamente. El problema de la depresión

en la demencia es que es un síndrome heterogéneo con una sintomatología que cubre el espectro de la enfermedad subsindrómica, desde la depresión menor hasta un desarrollo completo de un episodio depresivo mayor. (3)

Los tratamientos de la depresión en las demencias incluyen desde intervención psicológica hasta ECT, y todos se han mostrado efectivos en reducir los síntomas depresivos, tanto para pacientes como para cuidadores. En la evaluación tenemos que tener en cuenta las comorbilidades, el curso temporal de los síntomas, la historia familiar y las alteraciones psiquiátricas previas. El diagnóstico de depresión en demencia es un reto, en ocasiones porque el propio paciente tiene limitadas las habilidades de comunicación, además de las propias dificultades al diagnóstico que nos ofrece la propia demencia, que provoca apatía, cambios en la personalidad o disregulación emocional. (3)

Con respecto al uso de **los antidepresivos en la enfermedad de Alzheimer, el objetivo no es solo el tratamiento de la propia depresión que puede venir asociada, sino valorar que fármacos se consideran más eficaces a la hora de tratar el paciente en todo su amplio espectro.** Para ello se ha escogido un estudio donde se ha realizado un metanálisis, sobre 5 estudios randomizados, doble ciego y controlados sobre placebo de antidepresivos: (3)

Tabla 2: Características de los estudios elegidos en el metanálisis. (3)

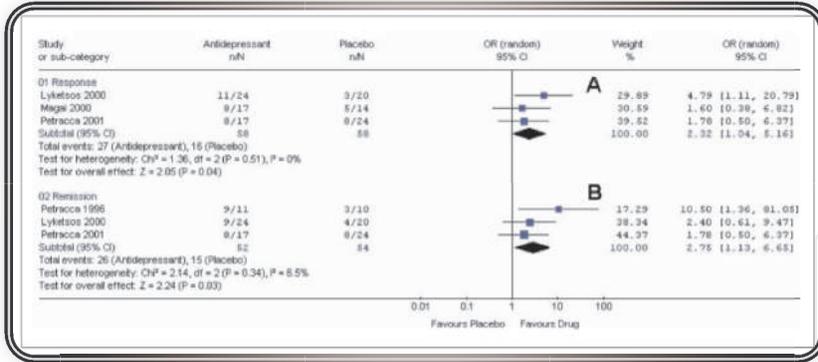
First author, publication year	Drug (average or maximum daily dose)	n (antidepressant, placebo)	Design (duration in weeks)	Depression diagnosis	Dementia diagnosis	Summary of study results	Jadad Quality score
Reifler et al, 1989 ⁴³	Imipramine (83mg/d)	28 outpatients (13, 15)	Double-blind, parallel RCT, non-ITT analysis (8)	DSM-III MDD HDRS > 14	DSM-III AD MMSE ≤ 25	Imipramine = placebo	3
Petracca et al, 1996 ⁴⁴	Clomipramine (100mg/d max)	21 outpatients (11, 10)	Double-blind crossover RCT (6 + 6)	DSM-III-R MDD/ HDRS > 10	Probable AD MMSE > 9	Clomipramine > placebo (at 6 weeks)	3
Magai et al, 2000 ⁴⁵	Sertraline (100mg/d max)	31 women in nursing home (17, 14)	Double-blind, parallel RCT (8)	DSM-IV major or minor depression CSDS > 2	Probable or possible AD ("late stage" = stage 6 or 7 on GDS)	Sertraline = placebo	5
Petracca et al, 2001 ⁴⁶	Fluoxetine (40mg/d max)	41 outpatients (17, 24)	Double-blind, parallel RCT (8)	DSM-IV major or minor depression HDRS > 13	Probable AD MMSE > 9	Fluoxetine = placebo	3
Lyketsos et al, 2003 ⁴⁷	Sertraline (150mg/d max)	44 outpatients (24, 20)	Double-blind, parallel RCT (12)	DSM-IV major depressive episode	Probable AD MMSE > 9	Sertraline > placebo	5

CSDS = Cornell Scale for Depression in Dementia; GDS = Global Deterioration Scale; ITT = intention to treat

Como resultado de dicho metanálisis se obtuvieron que la **eficacia de los antidepresivos frente a placebo se encuentra probada por una OR de 2,39**. Así mismo, si valoramos la remisión de síntomas podemos apreciar que tenemos un **OR de 2,75** que también resulta significativa, con lo que nos indica que su utilización puede favorecer incluso la remisión completa de los síntomas. Sin embargo, en la cognición en personas con demencia se aprecia que los resultados no son significativos, con lo que sería necesario ampliar la investigación para sacar conclusiones relevantes.

“LOS ANTIDEPRESIVOS EN LA NEUROLOGÍA: UNA VISIÓN MÁS ALLÁ DE LA DEPRESIÓN”

Tablas 3 y 4: Resultados del metanálisis. (3)



En esta segunda tabla, podemos apreciar que de todos los estudios valorados, se muestra que **la diferencia es significativa a favor del fármaco en el caso del estudio de Lyketos 2000 y Petracca 1996**, es decir, Sertralina y Fluoxetina. Dicho resultado se traduce en que realmente gracias al tratamiento con antidepresivos en personas con Alzheimer no solo reduce de manera significativa los síntomas depresivos, sino que además puede llegar a realizar una remisión completa de los mismos. (3) Este hecho incide de manera trascendental en la calidad de vida del paciente y de sus cuidadores, principalmente porque serán ellos la que en la mayoría de los casos valoren de manera directa las alteraciones conductuales y el desempeño diario que pueden ver incrementado al reducirse síntomas como la apatía o la irritabilidad.

First author, publication year	Drug (average or maximum daily dose)	n (antidepressant, placebo)	Design (duration in weeks)	Depression diagnosis	Dementia diagnosis	Summary of study results	Jadad Quality score
Reifler et al, 1989 ¹³	Imipramine (83mg/d)	28 outpatients (13, 15)	Double-blind, parallel RCT, non-ITT analysis (8)	DSM-III MDD HDRS > 14	DSM-III AD MMSE ≤ 25	Imipramine = placebo	3
Petracca et al, 1996 ¹⁴	Clomipramine (100mg/d max)	21 outpatients (11, 10)	Double-blind crossover RCT (6 + 6)	DSM-III-R MDD/ HDRS > 10	Probable AD MMSE > 9	Clomipramine > placebo (at 6 weeks)	3
Magai et al, 2000 ¹⁵	Sertraline (100mg/d max)	31 women in nursing home (17, 14)	Double-blind, parallel RCT (8)	DSM-IV major or minor depression CSDD > 2	Probable or possible AD ("late stage" = stage 6 or 7 on GDS)	Sertraline = placebo	5
Petracca et al, 2001 ¹⁶	Fluoxetine (40mg/d max)	41 outpatients (17, 24)	Double-blind, parallel RCT (6)	DSM-IV major or minor depression HDRS > 13	Probable AD MMSE > 9	Fluoxetine = placebo	3
Lyketos et al, 2003 ¹⁷	Sertraline (150mg/d max)	44 outpatients (24, 20)	Double-blind, parallel RCT (12)	DSM-IV major depressive episode	Probable AD MMSE > 9	Sertraline > placebo	5

CSDD = Cornell Scale for Depression in Dementia; GDS = Global Deterioration Scale; ITT = intention to treat

Incluso recientes estudios han visto que la administración de ciertos antidepresivos como el **escitalopram** pueden disminuir la producción de amiloide, y por tanto reducir la progresión de nuevas placas que se encuentra intrínsecamente relacionado con la progresión de la EA. (4)

Antidepresivos en la enfermedad de parkinson

Los pacientes con enfermedad de Parkinson (EP) presentan un conjunto de síntomas motores y no motores, clásicamente consideramos los síntomas motores como los más conocidos o principales ya sea, *la bradicinesia, la rigidez o las alteraciones de la marcha*, pero tenemos un conjunto de otros síntomas no motores, que repercuten tanto o más en la funcionalidad del paciente y en su desempeño vital, *entre ellos se encuentra la depresión y la apatía*. Estos cuadros repercuten en la calidad de vida y el funcionamiento cotidiano en forma considerable.

Según lo hallado en estudios recientes, **la depresión, la apatía y la anhedonia se relacionan con los niveles de noradrenalina, dopamina y serotonina en pacientes con EP**. Dichos síntomas también pueden asociarse con un aumento de la gravedad de cuadros motores. En consecuencia, no solo el tratamiento de la disfunción motora es vital, sino que la mejora de los síntomas psiquiátricos es clave para mejorar la calidad de vida total de los pacientes con EP, porque repercutirá a su vez en un beneficio de la función motora. (5)

A esta situación **se le suma que el diagnóstico per se de la depresión en pacientes con EP es muy complicado por las características de la enfermedad**, principalmente por su temporalidad o las características fluctuantes que hacen que tenga síntomas que difieren mucho de lo que se consideraría como una depresión "clásica". (5)

Los fármacos que más han usado para el tratamiento son los siguientes: (5)

Tabla 5: Antidepresivos más utilizados para la enfermedad de Parkinson.(5)

Grupo farmacológico	Antidepresivos	Mecanismo de acción
ISRS	Citalopram	Aumentan la concentración de serotonina en la hendidura sináptica al inhibir su recaptación por la membrana presináptica
	Escitalopram	
	Paroxetina	
	Sertralina	
IRSN	Venlafaxina	Aumentan la concentración de serotonina y noradrenalina en la hendidura sináptica al inhibir su recaptación por la membrana presináptica
	Duloxetina	
IRNA	Atomoxetina	Aumentan la concentración de noradrenalina en la hendidura sináptica al inhibir su recaptación por la membrana presináptica
IRDN	Bupropión	Aumentan la concentración de dopamina y noradrenalina en la hendidura sináptica al inhibir su recaptación por la membrana presináptica
Tricíclicos	Nortriptilina	Aumentan la concentración de serotonina y noradrenalina en la hendidura sináptica al inhibir su recaptación por la membrana presináptica
	Amitriptilina	Tienen una potente acción anticolinérgica
Tetracíclicos	Mirtazapina	Aumentan la concentración de serotonina y noradrenalina en la hendidura sináptica al inhibir su recaptación por la membrana presináptica
		Tiene propiedades antihistamínicas. Efecto sedante y orexígeno
ISRS plus	Trazodona	Antagonista del receptor 5-HT2A de la serotonina e inhibidor de la recaptación de serotonina por la membrana presináptica
		Efecto sedante, puede tener propiedades ansiolíticas
IMAO-B	Selegilina	Inhiben la acción de la enzima monoaminoxidasa, aumentando la concentración extracelular de monoaminas
	Rasagilina	
		Dos subtipos: MAO-A fundamentalmente serotonina y noradrenalina y MAO-B dopamina

Así, en dichos ensayos clínicos, **solo la nortriptilina, duloxetina, venlafaxina, paroxetina y citalopram** lograron mejorías estadísticamente significativas y en estos 2 últimos se obtuvieron resultados contradictorios. Con todo, un metaanálisis publicado en 2011 concluyó que los antidepresivos **tricíclicos podrían ser los más eficaces en cuanto balance entre los beneficios y los riesgos del tratamiento de la depresión en la EP**, seguidos de los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) y

“LOS ANTIDEPRESIVOS EN LA NEUROLOGÍA: UNA VISIÓN MÁS ALLÁ DE LA DEPRESIÓN”

estando los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) en último lugar. (5)(6). A pesar de que los antidepresivos tricíclicos y sobre todo los ISRS tienen buena tolerancia en general hay que tener especialmente cuidado con **el efecto anticolinérgico** de estos, ya que puede repercutir negativamente en los pacientes, incluso algunos tan aparentemente “inofensivos” como los ISRS pueden producir patología importante entre los que están además de los síntomas extrapiramidales la posibilidad del desarrollo de un *síndrome serotoninérgico potencialmente mortal*; sobre todo cuando los combinamos con algunos de los tratamientos del parkinson como los IMAO-B (*Selegilina*) (6).

Antidepresivos en el post-ictus

El **ictus es un problema de salud pública de primer orden y es la primera causa de discapacidad permanente en la edad adulta.**(7) Muchos de los pacientes que sobreviven sufren secuelas importantes que les limitan en sus actividades de la vida diaria, tanto es así que se ha acuñado como patología propia el término “post-ictus” para describir más adecuadamente estas situaciones.

Una de las **preocupaciones mayores de las personas con discapacidad post-ictus y de sus familiares es el grado de recuperación que experimentará el enfermo,** (7) aquí entra en juego la depresión post-ictus como entidad de peso. Esta patología se trata del trastorno del estado del ánimo más frecuente en las personas con accidentes cerebrovasculares.(8) Se trata además de una patología con temporalidad, ya que puede aparecer de manera precoz en el tiempo (en los tres primeros meses) o de manera tardía (a partir de esos tres primeros meses).

Los síntomas que se pueden encontrar en esta patología afectan a las 3 esferas básicas de la persona: afectiva, cognitiva y somática.

Figura 1: Síntomas en la depresión post-ictus (Elaboración propia, 2021).



En el caso del tratamiento se encuentra muy delimitado, ya que podremos **utilizar cualquiera de los anti-depresivos**, especialmente recomendados, eso sí, por su perfil de seguridad y el tipo de paciente al que nos enfrentamos los ISRS.

Pero en el tratamiento no se encuentra lo importante del uso de antidepresivos en esta enfermedad, el objetivo está en ir un paso más allá y buscar lo más eficiente y eficaz, la prevención de la enfermedad. Para eso se ha visto que la depresión post-ictus se previene administrando antidepresivos *de manera clave* antes que aparezcan los síntomas de depresión. En estos casos, como nos indica el estudio de Llorca et al. (8) la dificultad no radica en la pauta del tratamiento antidepresivo, sino en su necesidad de mantenerlo a lo largo

del tiempo, ya que se ha visto que los pacientes que discontinúan el tratamiento presentan más riesgo de caer de nuevo en la depresión.

De hecho se propone **que no se abandone el tratamiento profiláctico bruscamente y que se vaya disminuyendo la medicación lentamente**, o bien que el tratamiento con antidepresivos se prolongue durante más de un año, para reducir el riesgo de sufrir una depresión tras abandonar la medicación; Así pues es aconsejable que los médicos hagan un seguimiento de sus pacientes durante, al menos, los siguientes seis meses. (8)

La literatura que avala esta decisión está fundamentada en los primeros estudios en esta área, elaborados por Lipsey que demostró mejoría en la escala de depresión de Hamilton en 11 pacientes tratados con nortriptilina (25-100 mg/día) durante 6 semanas frente a placebo. A continuación se realizaron otros estudios con el objetivo de valorar el resultado del tratamiento con ISRS. El primer estudio que utilizó los ISRS mostró que los pacientes tratados con **citalopram presentaban una mayor mejoría sintomática** (reducción en la escala de depresión de Hamilton a las 3-6 semanas) **que aquellos tratados con fluoxetina**. Sin embargo, ambos, citalopram y fluoxetina, se mostraron eficaces en el tratamiento de DPI. Por último para valorar cuál antidepresivo tenía una mayor eficacia se realizó un estudio controlado frente a placebo examinó durante 12 semanas a 104 pacientes que recibieron tratamiento con nortriptilina o fluoxetina, **demostrándose mayor efectividad de la nortriptina** (mayor descenso en la escala HDRS) **comparada con fluoxetina y placebo**.(8)

Lo que ocurre **cuando tratamos a estos pacientes es que por el perfil del mismo y los posibles efectos adversos** aunque se consideren **fármacos con eficacia menor**, en la clínica se prefiere el tratamiento con antidepresivos, especialmente con los más investigados en el tema: el escitalopram y la fluoxetina. (8)

Tabla 6: ISRS más analizados en el post-ictus (Elaboración Propia, 2021).

Escitalopram	Fluoxetina.
<p>Los que recibieron escitalopram tras un ictus mostraron mejoría en las funciones cognitivas superiores, especialmente en las funciones verbales y de memoria visual (valoradas con la escala RBANS). Este efecto beneficioso del escitalopram fue independiente de su efecto en los síntomas depresivos.</p>	<p>De modo similar, se ha demostrado que la fluoxetina mejora la calidad de vida de los pacientes que presentan alteraciones emocionales (entre ellas, la DPI) tras un ictus</p>
<p>Otro reciente estudio concluyó que el abandono de escitalopram puede incrementar los síntomas depresivos tras un ictus (en los 6 meses tras su discontinuación), comparado con placebo</p>	<p>Al examinar los efectos de la fluoxetina administrada a pacientes a los 5-10 días tras un ictus, hallando una mejoría en la función motora a los 90 días tras el ictus. Estos pacientes mostraron, además, menor discapacidad (medida con la escala modificada de Ranking).</p>

Antidepresivos en la cefalea tensional y la migraña

Cefalea tensional

La **cefalea tensional (CT)** es la de mayor prevalencia (40%), **especialmente entre mujeres occidentales de edad adulta con una mayor prevalencia entre los 30 y 39 años**. El diagnóstico se basa en la presencia de dolor en ausencia de otros hallazgos que se observan en otras cefaleas primarias. La cefalea generalmente es bilateral, opresiva o de tipo pesadez y casi nunca se relaciona con síntomas migrañosos. (9)

La **comorbilidad de índole psiquiátrica en la CT es conocida y frecuente**. En un estudio llevado a cabo en 10 unidades de cefalea con 217 pacientes ambulatorios consecutivos afectados de CT, aproximadamente la mitad cumplía criterios DSM-III-R de ansiedad y un tercio, los de depresión. (9)

En su prevención se ha utilizado una **gran variedad de fármacos antidepresivos**. *Los tricíclicos son los únicos antidepresivos de los que se ha demostrado eficacia en el tratamiento de la cefalea tensional crónica*, y de ellos la **amitriptilina** es el fármaco de elección. (10) Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y otras familias de antidepresivos no han mostrado aún resultados concluyentes. Los argumentos a favor del uso de antidepresivos en la CT derivan del conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos implicados en este tipo de dolor. Especialmente en factores relacionados con los mecanismos fisiológicos de control del dolor, pues se altera el sistema endógeno de modulación antinociceptiva y se reduce en los pacientes el umbral para sufrir dolor. (10)

Los antidepresivos son los medicamentos que se utilizan con mayor frecuencia en la prevención de la CT. El tratamiento preventivo de las cefaleas pretende disminuir la frecuencia de las crisis de dolor de cabeza, su duración e intensidad, mejorar la respuesta al tratamiento sintomático, reduciendo la discapacidad que el dolor produce y mejorando la calidad de vida de los pacientes. Todo esto se intenta realizar con los menores efectos secundarios posibles. (11)

A pesar de que se consideran como **fármaco más eficaz, la amitriptilina**, *en los pacientes con riesgos o comorbilidades no se utilizan*, prefiriéndose al tener un mejor perfil de riesgo y de seguridad **los ISRS**, aunque en principio tengan una eficacia menor. (9)

Migraña

La **migraña es una de las enfermedades del espectro neurológico más observadas en la clínica diaria, y tiene una especial relación con la patología psiquiátrica**. La problemática de esta situación se basa en que aquellos pacientes que padecen migraña generan una situación de riesgo incrementado si además presentan comórbidamente cualquier otra patología psiquiátrica; la razón, es que se ha visto que la presencia de un episodio depresivo en un paciente con migraña se asocia a exacerbación de las crisis de migraña y complica su tratamiento.

La **relación de las comorbilidades de la migraña no solo se relaciona con la depresión**, de hecho, comentaremos el estudio de Breslau et al. donde se tomó una muestra al azar de 1.200 miembros de una organización de salud al sureste de Michigan, entre los 21 y 30 años de edad, de los cuales el 84% participaron y el 99.1% completaron el seguimiento. Se les practicó una entrevista personal inicial y un seguimiento telefónico en promedio a los 14 meses. Se les aplicó la entrevista diagnóstica estructurada NIMH que cubre síntomas psiquiátricos para medir la historia de trastorno afectivos, ansiedad y uso de sustancias. Las definiciones de depresión mayor corresponden al DSM-III-R; la definición de migraña corresponde a los criterios diagnósticos de la IHS. En la entrevista inicial, de los 1.007 participantes, 12,8% tenían migraña. (12)

La **prevalencia de depresión mayor (OR 4.5), trastorno de pánico (OR =6.6), trastorno obsesivo-compulsivo (OR 5.1), trastorno de ansiedad generalizado (OR = 5.7) y fobias (OR = 2.6) fue mayor** en los pacientes con migraña que en los sujetos sin migraña. (12)

Para el tratamiento de la migraña se considera que serían más efectivos no solo a nivel preventivo sino como **modificador de la sintomatología de la enfermedad**, los **antidepresivos**, especialmente los ISRS (*cual-*

quiera de la familia), por el bloqueo de los receptores de serotonina que regula la respuesta vascular y limita la liberación de compuestos vasoactivos, como la sustancia P; *pero no sólo por la presencia de estos **receptores en el vaso sanguíneo**, sino también por el **control nervioso a través del nervio trigémino, modulando la respuesta dolorosa***. (12)

Antidepresivos en la esclerosis múltiple

La **esclerosis múltiple es la enfermedad autoinmune que afecta al sistema nervioso central más frecuente en sujetos de entre 20-50 años, y es la principal causa de discapacidad en este grupo**. Su cuadro clínico es amplio desde cuadros agudos neurológicos con remisiones posteriores hasta casos que suelen ser progresivos hasta la muerte. El diagnóstico se basa en el **cuadro clínico** y se apoya en la evidencia de *lesiones en resonancia magnética* diseminadas en tiempo y espacio según los criterios de McDonald. Los múltiples tratamientos en la actualidad no curan la enfermedad pero logran suprimir en gran número la cantidad de brotes permitiendo a los pacientes mantener una calidad de vida relativamente funcional. (13)

*Aquellos con EM y depresión de manera concurrente tienen peor calidad de vida, y es más probable que sean **menos receptivos a los tratamientos modificadores de la enfermedad**, lo que puede afectar en última instancia al desarrollo de la EM.*

Tratar la depresión en la EM con agentes farmacológicos puede mejorar no solo la propia depresión sino tener un **impacto directo en el curso de la esclerosis**. No todos los casos serán lo suficientemente claros como para garantizar una elección obvia de tratamiento específico. Sin embargo, cuando seleccionemos un anti-depresivo, es importante de tener en cuenta el perfil completo del paciente para identificar aquellas formas que el paciente pueda recibir mejor, y qué efectos secundarios podría tolerar con más facilidad. (14)

“LOS ANTIDEPRESIVOS EN LA NEUROLOGÍA: UNA VISIÓN MÁS ALLÁ DE LA DEPRESIÓN”

Tabla 7: Los ISRS más utilizados en Neurología para la Esclerosis Múltiple (Elaboración propia, 2021)

Naúseas o Insomnio	Disfunción Sexual	Fatiga	Dolor Neuropático	Síntomas Urinarios.
En pacientes con esclerosis múltiple que sufren de náusea o insomnio concurrente con depresión, se debe de considerar el tratamiento con Mirtazapina (bloquea de manera inhibitoria los receptores presinápticos α_2 -adrenérgicos y también bloquea los 5-HT ₂ and 5-HT ₃ aumentando por tanto la transmisión de noradrenalina y serotonina respectivamente)	La mirtazapina debe ser considerada como el antidepresivo de elección con respecto a otros ISRS por su buena respuesta en pacientes con esta disfunción. El Bupropion también debería de considerarse. Es un inhibidor de la recaptación de la Na y Da que no tiene efectos serotoninérgicos significantes.	Se ha valorado que el bupropion es uno de los antidepresivos que puede tener un efecto favorable en los pacientes con EM que padecen fatiga	Para pacientes con EM que padecen de depresión y dolor, se debería de considerar por sus efectos la Duloxetina que es un ISRSNa que es aprobado por la FDA y la EMA para el tratamiento del dolor neuropático. También puede recomendarse el uso de Venlafaxina en casos similares.	La duloxetina puede ser considerado en ciertos casos donde el paciente presente síntomas urinarios porque es el que ha demostrado ser un tratamiento efectivo incontinencia urinaria.

DISCUSIÓN

Los antidepresivos en las patologías neurológicas son muy frecuentemente utilizados, se trata de fármacos en su mayoría con **un alto perfil de seguridad** que nos permiten no solo controlar los síntomas psiquiátricos concurrentes a estas enfermedades, sino también tener una actuación directa sobre la evolución de la enfermedad, especialmente en patologías como el Alzheimer o la esclerosis múltiple, como indica Nathoo et al. (14) se ha observado que **la mejora de los síntomas psiquiátricos** no aporta únicamente una mejora en la calidad de vida, sino que tiene **un impacto sobre el curso sintomático**.

Así mismo es importante tener en cuenta que actualmente en ciertas enfermedades como la cefalea tensional el uso de los **antidepresivos tricíclicos es indiscutible por su eficacia**. El problema de su utilización habitual son los efectos adversos múltiples que pueden experimentar los pacientes, lo que hace que en la práctica clínica no sean lo más demandados. (1)

Por otro lado es vital recalcar que la utilización de los antidepresivos, puede ir más allá del tratamiento de **las comorbilidades psiquiátricas**, especialmente en algunas patologías como el post-ictus donde se aprecia que reduce la incidencia de depresión en este periodo de manera importante simplemente con su administración preventiva.

CONCLUSIONES

• Tanto los ISRS como los ADT se utilizan como tratamiento base y complementario de diversas patologías neurológicas **más allá de su relación directa con la propia depresión** en estas enfermedades. Incidiendo positivamente en la participación social de los pacientes.

• Por su **perfil de seguridad se prefiere de manera general los ISRS**, aunque hay ciertas patologías como la CT o la migraña donde prevalece las respuestas casi completas tan favorables a ADT como la amitriptilina.

• En **deterioro cognitivo** el fármaco que se ha visto que realmente mejora la cognición incluso sin clínica depresiva asociada es la **fluoxetina**.

• En la **enfermedad de Parkinson**, se ha observado que numerosos antidepresivos pueden ser útiles, pero hay que tener cuidado en la administración de los mismos con otros tratamientos del Parkinson, por su capacidad de generar un **síndrome serotoninérgico**.

• En la **enfermedad de Alzheimer** como antidepresivos destacan la **fluoxetina y sertralina** como los más efectivos.

• En la **depresión post-ictus** no es solo importante el tratamiento sino la utilización del tratamiento preventivo con ISRS como el **escitalopram o la fluoxetina**.

• El **uso de ADT** en la **cefalea tensional** sigue siendo de primera elección aunque si el paciente presenta muchos riesgos se pueden utilizar algunos ISRS.

• En la **migraña**, lo importante es valorar que el tratamiento mejora no solo en pacientes con patología depresiva concomitante sino también que **mejora la percepción dolorosa al actuar sobre la neuromodulación nociceptiva**.

• Con respecto a la **esclerosis múltiple**, no existe un tratamiento establecido con antidepresivos, sino que tenemos que **valorar las comorbilidades** del paciente en cada momento. Lo que obliga a plantearse una visión comprensiva de la enfermedad y de sus posibles variables moduladoras ad hoc.

• De manera general, **se intenta visibilizar que los problemas neurológicos pueden mejorar con el tratamiento antidepresivo**, no solo de sus síntomas, sino también de otras repercusiones relacionadas con la autonomía, la autodeterminación, la autoeficacia, la participación social, ... en definitiva la calidad de vida del paciente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Codesido ÁFQ y ML. Antidepresivos. Man del Resid Psiquiatr. 2021;
2. Oxman TE. Antidepressants and cognitive impairment in the elderly. Vol. 57, Journal of Clinical Psychiatry. 1996. p. 38-44.
3. Thompson S, Herrmann N, Rapoport MJ, Lanctôt KL. Efficacy and safety of antidepressants for treatment of depression in alzheimer's disease: A metaanalysis. Can J Psychiatry. 2007;52(4):248-55.
4. Sheline YI, West T, Yarasheski K, Swarm R, Jasielc MS, Fisher JR, et al. An antidepressant decreases CSF A β production in healthy individuals and in transgenic AD mice. Sci Transl Med [Internet]. 14 de mayo de 2014 [citado 1 de diciembre de 2021];6(236). Disponible en: <https://www.science.org/doi/abs/10.1126/scitranslmed.3008169>
5. McDonald WM, Richard IH, DeLong MR. Prevalence, etiology, and treatment of depression in Parkinson's disease. Biol Psychiatry. 1 de agosto de 2003;54(3):363-75.
6. Liu J, Dong J, Wang L, Su Y, Yan P, Sun S. Comparative Efficacy and Acceptability of Antidepressants in Parkinson's Disease: A Network Meta-Analysis. PLoS One [Internet]. 2 de octubre de 2013 [citado 1 de diciembre de 2021];8(10):e76651. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0076651>
7. Martínez C, Codirector B, Ángel M, Lozano C. ICTUS: Incidencia, factores de riesgo y repercusión.

“LOS ANTIDEPRESIVOS EN LA NEUROLOGÍA: UNA VISIÓN MÁS ALLÁ DE LA DEPRESIÓN”

8. Espárrago Llorca G, Castilla-Guerra L, Fernández Moreno MC, Ruiz Doblado S, Jiménez Hernández MD. Depresión post ictus: Una actualización. Vol. 30, Neurología. Elsevier Doyma; 2015. p. 23-31.
9. Volcy Gómez M. Cefalea tipo tensional: diagnóstico, fisiopatología y tratamiento. Acta neurol colomb [Internet]. 2008 [citado 15 de noviembre de 2021]; Disponible en: <https://www.acnweb.org/es/acta-neurologica/volumen-242008/77-volumen-24-numero-3-suplemento/251-cefalea-tipo-tensional-diagnostico-fisiopatologia-y-tratamiento.html>
10. Medina Ortiz O, Arango C, Ezpeleta D. Fármacos antidepresivos en el tratamiento de la cefalea tensional. Vol. 130, Medicina Clínica. Elsevier Doyma; 2008. p. 751-7.
11. Colombo B, Annovazzi POL, Comi G. Therapy of primary headaches: The role of antidepressants. Neurol Sci. octubre de 2004;25(SUPPL. 3).
12. Rueda Sánchez M. Vista de Migraña y depresión: revisión crítica de la comorbilidad [Internet]. MEDUNAB. [citado 15 de noviembre de 2021]. p. 1-6. Disponible en: <https://revistas.unab.edu.co/index.php/medunab/article/view/305/288>
13. Moreno RD, Esponda MM, Echazarreta NLR, Triano RO, Morales JLG. Esclerosis múltiple: revisión de la literatura médica. Rev la Fac Med UNAM [Internet]. 2016 [citado 15 de noviembre de 2021];55(5):26-35. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0026-17422012000500005
14. Nathoo N, Mackie A. Treating depression in multiple sclerosis with antidepressants: A brief review of clinical trials and exploration of clinical symptoms to guide treatment decisions. Mult Scler Relat Disord. 1 de noviembre de 2017;18:177-80.