



## Parkinsonismo reversible y dependiente de la dosis inducido por venlafaxina

**Sr. Editor:** Los antidepresivos, especialmente los inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS), representan uno de los grupos farmacéuticos más prescritos<sup>1</sup>. Los ISRS y los antidepresivos de nueva generación presentan un perfil de efectos secundarios y adversos más tolerable que los antidepresivos tricíclicos (ADT), sobre todo debido a la escasa o nula presencia de efectos anticolinérgicos. Sin embargo, se han comunicado síntomas extrapiramidales (parkinsonismo, acatisia, discinesia tardía, entre otros) inducidos tanto por ADT como por ISRS<sup>2,3</sup>.

La venlafaxina es un antidepresivo que actúa inhibiendo la recaptación de serotonina, de forma más débil la recaptación de noradrenalina y, a dosis elevadas, levemente la recaptación de dopamina<sup>4</sup>. Diversos estudios han demostrado su eficacia y seguridad en diversas situaciones clínicas<sup>5,6</sup>; además, el perfil de acción de esta molécula podría explicar algunos datos que apuntan a una mayor eficacia comparada con otros antidepresivos ISRS<sup>7</sup>.

A continuación se presenta un caso de parkinsonismo reversible y dependiente de la dosis, secundario a la toma de venlafaxina.

Varón de 83 años con antecedentes de hipertensión arterial tratada con 20 mg de enalapril y 12,5 mg de hidroclorotiazida diarios, implantación de marcapasos por bloqueo auriculoventricular en 1996, una intervención en la juventud con extracción de quiste hidatídico y reciente intervención de cataratas en el ojo derecho. Ex fumador desde hacía 20 años. Como antecedentes psiquiátricos destacaba un cuadro depresivo de intensidad moderada hacía tres años, que respondió al tratamiento con fluoxetina (20 mg/día) y lorazepam (1 mg/día). Acudió a la consulta presentando clínica depresiva, con desinterés y leve apatía, astenia, insomnio de mantenimiento, quejas somáticas inespecíficas y preocupación por pérdida de «facultades mentales». Desde hacía dos meses seguía tratamiento pautado por su médico de atención primaria con fluoxetina (20 mg) y lorazepam (1 mg). Se aumentó la dosis de antidepresivo hasta 30 mg/día, con una mejoría parcial, sin llegar a la resolución completa del cuadro clínico depresivo. Se decidió cambiar de medicación a venlafaxina de liberación retardada con escalada de dosis en una semana has-

ta 150 mg diarios. A los 15 días el paciente acudió de nuevo a la consulta. Presentaba temblor postural en ambas manos, bradicinesia con disminución y lentitud de movimientos y expresión gestual empobrecida, leve rigidez muscular y una marcha con disminución del balanceo asociado de los brazos. Estaba afebril y con cifras de presión arterial de 130/80 mmHg. Ante tal sintomatología se disminuyó la dosis a 75 mg diarios. Dos semanas más tarde no presentaba la clínica parkinsoniana antes descrita y tan sólo persistía un leve temblor de manos. En la evolución posterior del paciente, tras dos meses con una dosis de 75 mg diarios, no se constató clínica parkinsoniana, y en la exploración neurológica no se hallaron otros síntomas extrapiramidales.

El paciente no padecía ni tenía antecedentes de síntomas parkinsonianos previos; debido a la ausencia de fiebre, hipertensión arterial y diaforesis, se descartó un síndrome serotoninérgico. Por otro lado, el inicio brusco de los síntomas, el carácter bilateral y simétrico, junto con la recuperación completa tras disminuir la dosis apuntan a un efecto causal directo dependiente de la dosis de venlafaxina.

Es conocida la modulación del sistema dopaminérgico, principal sistema afectado en la enfermedad de Parkinson, por el sistema serotoninérgico, en particular mediante los receptores 5-HT<sub>2A</sub>. Los procesos neurodegenerativos propios de algunos pacientes ancianos pueden contribuir al desequilibrio de los diferentes sistemas de neurotransmisión que regulan el movimiento y el humor<sup>7</sup>. En particular, un aumento de la disponibilidad de serotonina puede haber conducido en este caso a la producción de los síntomas extrapiramidales expuestos<sup>8</sup>. Entre los factores que pueden haber contribuido a un aumento de las concentraciones de serotonina cabría citar la inhibición de la enzima CYP2D6 del citocromo P450 por la fluoxetina<sup>9</sup>; una posible suma de los efectos entre el metabolito activo de la fluoxetina (cuya vida media puede alcanzar más de 7 días) y la venlafaxina durante los días de cambio de medicación, o simplemente el efecto inhibitor de la venlafaxina sobre la recaptación de serotonina. Tras revisión de la bibliografía (Medline, enero de 1980 a enero de 2003; palabras clave: «venlafaxine» and «extrapyramidal symptoms»; «parkinsonism») no se halló ninguna comunicación de parkinsonismo asociado a la venlafaxina como único tratamiento. Sí se ha comunicado un caso de síntomas extrapiramidales por venlafaxina asociada a nortriptilina y ácido valproico<sup>10</sup>.

Debido a que los síntomas extrapiramidales pueden ser alarmantes (p. ej., distonía aguda) o suponer una importante limitación funcional para el paciente (p. ej., parkinsonismo), es importante que el clínico conozca la eventual aparición de este tipo de síntomas con fármacos antidepresivos, a menudo utilizados en personas ancianas, con patologías de base previas y frecuentemente polimedicadas.

Pedro García-Parajuá<sup>a</sup>, Israel Álvarez Iniesta<sup>a</sup>  
y Mónica Magariños<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Psiquiatría Clínica Puerta de Hierro. Universidad Autónoma de Madrid. Madrid. España.

<sup>b</sup>Servicio de Psiquiatría. Hospital Comarcal de Melilla. Melilla. España.

1. Grupos terapéuticos y principios activos de mayor consumo en el Sistema Nacional de Salud durante 2001. Información Terapéutica del SNS. 2002;26:78-83.
2. Gill HS, DeVane CL, Risch SC. Extrapyrimal symptoms associated with cyclic antidepressant treatment: a review of the literature and consolidating hypotheses. J Clin Psychopharmacol 1997;17:377-89.
3. Cano A, Roquer J. Parkinsonismo secundario al uso de sertralina. Med Clin (Barc) 1995;105: 797-8.
4. Feighner JP. Mechanism of action of antidepressant medications. J Clin Psychiatry 1999;60 (Suppl 4):4-11.
5. Gelenberg AJ, Lydiard RB, Rudolph RL, Aguiar L, Haskins JT, Salinas E. Efficacy of venlafaxine extended-release capsules in non-depressed outpatients with generalized anxiety disorder. JAMA 2000;283:3082-8.
6. Samuelian JC, Hackett D. A randomized, double-blind, parallel-group comparison of venlafaxine and clomipramine in outpatients with major depression. J Psychopharmacol 1998;12:273-8.
7. Smith D, Dempster C, Glanville J, Freemantle N, Anderson I. Efficacy and tolerability of venlafaxine compared with selective serotonin reuptake inhibitors and other antidepressants: a meta-analysis. Br J Psychiatry 2002;180:396-404.
8. Govoni S, Racchi M, Masoero E, Zamboni M, Ferini-Strambi L. Extrapyrimal symptoms and antidepressant drugs: neuropharmacological aspects of a frequent interaction in the elderly. Mol Psychiatry 2001;6:134-42.
9. Caccia S. Metabolism of the newer antidepressants. An overview of the pharmacological and pharmacokinetic implications. Clin Pharmacokinet 1998;34:281-99.
10. Conforti D, Borgherini G, Fiorellini Bernardis LA, Magni G. Extrapyrimal symptoms associated with the adjunct of nortriptyline to a venlafaxine-valproic acid combination. Int Clin Psychopharmacol 1999;14:197-8.