



REVISIÓN

Antidepresivos en la enfermedad de Parkinson. Recomendaciones del grupo de trastornos del movimiento de la Asociación Madrileña de Neurología[☆]



E. Peña^{a,*}, M. Mata^b, L. López-Manzanares^c, M. Kurtis^d, M. Eimil^e,
J.C. Martínez-Castrillo^f, I. Navas^g, I.J. Posada^h, C. Prietoⁱ, C. Ruíz-Huete^j,
L. Vela^k y B. Venegasⁱ, en nombre del grupo de trastornos del movimiento
de la Asociación Madrileña de Neurología

^a Servicio de Neurología, Hospital Sanitas La Moraleja, Madrid, España

^b Servicio de Neurología, Hospital Infanta Sofía, Madrid, España

^c Servicio de Neurología, Hospital de La Princesa, Madrid, España

^d Servicio de Neurología, Hospital Ruber Internacional, Madrid, España

^e Servicio de Neurología, Hospital de Torrejón, Madrid, España

^f Servicio de Neurología, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España

^g Servicio de Neurología, Hospital Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España

^h Servicio de Neurología, Hospital 12 de Octubre, Madrid, España

ⁱ Servicio de Neurología, Hospitales Rey Juan Carlos, Infanta Elena y Villalba, Madrid, España

^j Servicio de Neurología, Clínica del Rosario, Madrid, España

^k Servicio de Neurología, Hospital Fundación Alcorcón, Madrid, España

Recibido el 10 de noviembre de 2015; aceptado el 1 de febrero de 2016

Accesible en línea el 19 de marzo de 2016

PALABRAS CLAVE

Antidepresivos;
Depresión;
Ansiedad;
Enfermedad de
Parkinson;
Efectos secundarios;
Mecanismos de acción

Resumen

Introducción: El uso de antidepresivos está muy extendido en la enfermedad de Parkinson (EP), aunque existen pocos estudios de calidad que aclaren su eficacia.

Desarrollo: La metodología para esta guía clínica se ha basado en la revisión de la literatura y en la opinión de consenso del grupo de trastornos del movimiento de la AMN, recogida mediante una encuesta.

Conclusiones: Según la evidencia científica, nortriptilina, venlafaxina, paroxetina o citalopram podrían ser utilizados en el tratamiento de la depresión en la EP, aunque paroxetina y citalopram con resultados contradictorios. Sin embargo, en la práctica clínica, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina suelen ser los fármacos de primera elección. Por otro lado, aunque con menor evidencia, duloxetina podría ser una alternativa a venlafaxina y la asociación de venlafaxina con mirtazapina podría ser útil en casos refractarios. Además, podemos considerar

[☆] En nombre del grupo de trastornos del movimiento de la Asociación Madrileña de Neurología.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: epenal.pex@sanitas.es (E. Peña).

KEYWORDS

Antidepressants;
 Depression;
 Anxiety;
 Parkinson's disease;
 Side effects;
 Mechanisms of action

el uso de citalopram para la ansiedad, atomoxetina para el tratamiento de la hipersomnia diurna, trazodona y mirtazapina para el tratamiento del insomnio y la psicosis, y bupropión para el tratamiento de la apatía. En general, los antidepresivos son fármacos bien tolerados en la EP. No obstante, es necesario considerar el efecto anticolinérgico de los tricíclicos, el efecto sobre la presión arterial de los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina, la capacidad de los antidepresivos para desarrollar síntomas extrapiramidales y tener precaución con la asociación de inhibidores de la monoaminoxidasa B.

© 2016 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Antidepressants in Parkinson's disease. Recommendations by the movement disorder study group of the Neurological Association of Madrid

Abstract

Introduction: Although antidepressants are widely used in Parkinson's disease (PD), few well-designed studies to support their efficacy have been conducted.

Development: These clinical guidelines are based on a review of the literature and the results of an AMN movement disorder study group survey.

Conclusions: Evidence suggests that nortriptyline, venlafaxine, paroxetine, and citalopram may be useful in treating depression in PD, although studies on paroxetine and citalopram yield conflicting results. In clinical practice, however, selective serotonin reuptake inhibitors are usually considered the treatment of choice. Duloxetine may be an alternative to venlafaxine, although the evidence for this is less, and venlafaxine plus mirtazapine may be useful in drug-resistant cases. Furthermore, citalopram may be indicated for the treatment of anxiety, atomoxetine for hypersomnia, trazodone and mirtazapine for insomnia and psychosis, and bupropion for apathy. In general, antidepressants are well tolerated in PD. However, clinicians should consider the anticholinergic effect of tricyclic antidepressants, the impact of serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors on blood pressure, the extrapyramidal effects of antidepressants, and any potential interactions between monoamine oxidase B inhibitors and other antidepressants.

© 2016 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Los antidepresivos son un grupo heterogéneo de fármacos cuyo efecto terapéutico se basa principalmente en la estimulación de 3 sistemas de neurotransmisores distintos: dopaminérgico, serotoninérgico y noradrenérgico. En neurología su uso está muy extendido. En la enfermedad de Parkinson (EP) se emplean no solo para el tratamiento de la depresión, sino también en la ansiedad y otros síntomas no motores. En la [tabla 1](#) se resumen los antidepresivos más habitualmente utilizados en la práctica clínica diaria, así como sus principales mecanismos de acción.

A pesar de que los síntomas no motores antes mencionados son muy frecuentes en la EP, se estima una prevalencia de entre el 3,6 y el 50% para la ansiedad¹ y entre el 13 y el 50,1% para la depresión², y a pesar de que estos síntomas influyen significativamente en la calidad de vida de los pacientes³, es frecuente que no estén adecuadamente tratados, de hecho se estima que solo un 20% de los enfermos de párkinson con ansiedad o depresión reciben algún tipo de tratamiento médico o psicológico³. El problema radica en que hay pocos estudios de calidad que aclaren la eficacia de los antidepresivos en las distintas indicaciones para la EP, lo cual impide la existencia de unas recomendaciones claras, de forma que el neurólogo tiene que basarse en muchas

ocasiones en poco más que su experiencia para la elección del fármaco adecuado.

Teniendo en cuenta lo referido anteriormente, desde el grupo de trastornos del movimiento de la Asociación Madrileña de Neurología (AMN) consideramos de utilidad hacer unas recomendaciones generales sobre el uso de los antidepresivos en la EP, las cuales puedan servir de herramienta útil para la toma de decisiones en la práctica clínica diaria, basándonos para ello en la evidencia científica existente y en nuestra opinión de consenso.

Desarrollo**Metodología**

Se realizó una revisión de la literatura con la siguiente metodología: búsqueda sistemática en la base de datos Medline de trabajos científicos publicados utilizando los términos «Parkinson's disease» y «antidepressants», con especial interés en los artículos realizados en los últimos 10 años. También se utilizaron como fuente las referencias bibliográficas de los artículos localizados. Se recogió además la experiencia de 12 neurólogos expertos en el campo de los trastornos del movimiento, miembros del grupo de

Tabla 1 Selección de antidepresivos utilizados en EP y sus principales mecanismos de acción

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 Citalopram/escitalopram son los que presentan menor efecto anticolinérgico
	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 Tienen una potente acción anticolinérgica
	Amitriptilina	
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-HT _{2A} 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 Dos subtipos: MAO-A fundamentalmente serotonina y noradrenalina y MAO-B dopamina
	Rasagilina	

IMAO: inhibidores de la monoaminoxidasa; IRDN: inhibidores de la recaptación de dopamina y noradrenalina; IRNA: inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina; IRSN: inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina; ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

estudio de la AMN, mediante la cumplimentación de una encuesta sobre el uso clínico diario de los antidepresivos.

Los niveles de evidencia y los grados de recomendación utilizados en esta revisión son los propuestos por la Asociación Americana de Neurología⁴⁻⁶ (véase la [tabla 2](#)),

Utilidad de los antidepresivos en la enfermedad de Parkinson

Disponemos de pocos ensayos clínicos bien diseñados que valoren la eficacia de los antidepresivos para el tratamiento de la depresión en la EP y no todos obtuvieron resultados

positivos ([tabla 3](#)). Así, en dichos ensayos clínicos, solo nortriptilina, desipramina, venlafaxina, paroxetina y citalopram lograron mejorías estadísticamente significativas⁷⁻⁹ y estos 2 últimos con resultados contradictorios^{7,10}. Atomoxetina y sertralina no fueron capaces de demostrar eficacia^{11,12}. Con todo, un metaanálisis publicado en 2011 concluyó que los antidepresivos tricíclicos podrían ser los más eficaces en el tratamiento de la depresión en la EP, seguidos de los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) y estando los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) en último lugar¹³. Así, la Sociedad de Trastornos del Movimiento, en sus indicaciones para el tratamiento de los síntomas no motores de la EP

Tabla 2 Niveles de evidencia y grados de recomendación de la Asociación Americana de Neurología

Nivel de evidencia	Recomendaciones
Clase I. Ensayo clínico controlado y aleatorizado que reúne además las siguientes características: ciego, con objetivo primario claramente definido, con criterios de inclusión y exclusión claramente definidos y con registro adecuado de abandonos	A = establecido como efectivo, inefectivo o perjudicial (al menos 2 estudios clase I)
Clase II. Ensayo clínico controlado y aleatorizado que no reúne al menos una de las características antes mencionada	B = probablemente efectivo, inefectivo o perjudicial (un estudio clase I o 2 estudios clase II)
Clase III. Cualquier otro estudio controlado	C = posiblemente efectivo, inefectivo o perjudicial (un estudio clase II o 2 estudios clase III)
Clase IV. Resto de estudios incluido consensos y opinión de expertos	U = datos insuficientes o conflictivos

Tabla 3 Ensayos clínicos doble-ciego, aleatorizados y controlados con placebo sobre la eficacia de diversos antidepresivos en el tratamiento de la depresión en la EP

Estudio	Año	Antidepresivo	Número de pacientes	Seguimiento (semanas)	Resultados
Wermuth et al. ¹⁰	1998	Citalopram	37	8	No diferencias respecto a placebo
Leentjens et al. ¹¹	2003	Sertralina	12	10	No diferencias respecto a placebo
Devos et al. ⁸	2008	Citalopram Desipramina	48	4	Tanto citalopram como desipramina más eficaces que placebo
Menza et al. ⁷	2009	Paroxetina Nortriptilina	52	8	Paroxetina no diferencias respecto a placebo Nortriptilina más eficaz que placebo
Weintraub et al. ¹²	2010	Atomoxetina	55	8	No diferencias respecto a placebo
Richard et al. ⁹	2012	Paroxetina Venlafaxina	115	12	Tanto paroxetina como venlafaxina más eficaces que placebo

también publicadas en 2011, concluyó que los tricíclicos son probablemente eficaces en el tratamiento de la depresión en la EP, mientras que no hay evidencia suficiente que apoye el tratamiento con el resto¹⁴. De hecho, existen revisiones donde se recomiendan los tricíclicos como tratamiento de primera elección, al menos en pacientes jóvenes sin deterioro cognitivo¹⁵. Todas estas recomendaciones no contaron con el estudio de Richard et al. sobre paroxetina y venlafaxina, publicado posteriormente, que demostró mejorías estadísticamente significativas de ambos fármacos vs. placebo⁹. En este sentido, un reciente metaanálisis, que ya incluyó el mencionado estudio, concluyó que específicamente los ISRS mejoran de forma significativa la depresión en la EP, sembrando dudas sobre la eficacia de los tricíclicos¹⁶. Esto demuestra lo controvertido de un problema que dista mucho de estar resuelto.

Otros antidepresivos, aunque con menor evidencia científica, también podrían ser de utilidad en el tratamiento de la depresión en la EP. Así, duloxetina cuenta con un estudio longitudinal no controlado frente a placebo que demuestra mejorías estadísticamente significativas en la escala de Hamilton con respecto al estado basal¹⁷, con lo que pudiera ser una alternativa a la venlafaxina. Por otro lado, mirtazapina asociada a venlafaxina ha demostrado incrementar la eficacia antidepresiva de esta última¹⁸, por lo que, aunque no hay estudios específicos realizados en EP, dicho efecto también podría ser tenido en cuenta en estos pacientes, al menos en casos refractarios. Finalmente, es de interés valorar el papel antidepresivo de los inhibidores de la monoaminoxidasa B (IMAO-B), ampliamente utilizados en el tratamiento de los síntomas motores de la EP. En este sentido, un reciente ensayo clínico controlado con placebo no demostró mejoría estadísticamente significativa de los síntomas depresivos con 1 mg de rasagilina en enfermos de párkinson¹⁹. Sin embargo, un segundo estudio, longitudinal no controlado, obtuvo una mejoría significativa de la depresión con respecto al estado basal con 2 mg de rasagilina, que fue independiente de la mejoría motora experimentada²⁰. Por otro lado, otro estudio no controlado demostró mejoría significativa de la depresión en enfermos de párkinson tratados con selegilina asociada a otro antidepresivo²¹. Esto es de interés si tenemos en cuenta que actualmente se está considerando el papel de la selegilina asociada a otros antidepresivos en el tratamiento de la depresión refractaria²².

Sin embargo, la evidencia es aún muy escasa y no se pueden hacer recomendaciones generales sobre el uso de IMAO-B en este campo. Por último, aun no siendo objeto de esta revisión, cabe destacar el efecto antidepresivo de los agonistas dopaminérgicos, sobre todo pramipexol, tal y como fue puesto de manifiesto en un estudio de clase I²³, cuyo uso podría ser tenido en cuenta, incluso antes de un fármaco antidepresivo propiamente dicho². Otros tratamientos descritos son la terapia electroconvulsiva, la estimulación magnética transcraneal y la psicoterapia².

Solo un estudio prospectivo no controlado con placebo y algunos ensayos clínicos de forma secundaria han evaluado el efecto de los antidepresivos sobre la ansiedad en la EP^{7-9,12,24}. En ellos solo los tricíclicos, y sobre todo citalopram, lograron mejorías estadísticamente significativas^{7,8,24}. Por el contrario, ni paroxetina ni venlafaxina ni atomoxetina demostraron ser eficaces^{9,12}. Existen otras indicaciones de los antidepresivos en la EP. Así, un estudio indica la posible eficacia de la atomoxetina en el tratamiento de la hipersomnia diurna¹². Se necesitan más trabajos para poder hacer recomendaciones a este respecto. Por otro lado, se han descrito casos de pacientes parkinsonianos en los cuales mirtazapina fue de utilidad en el manejo de la psicosis²⁵⁻²⁷ y también existe un estudio controlado de la utilidad de trazodona en este punto, aunque concretamente no en EP, sino en pacientes con demencia²⁸. Además, el efecto sedante de estos fármacos puede ser de utilidad en el tratamiento del insomnio¹. Por último, aunque con escasa evidencia, se ha considerado el papel del bupropión para el tratamiento de la apatía en diferentes enfermedades neurodegenerativas^{29,30}.

Tolerabilidad de los antidepresivos en la enfermedad de Parkinson

En general, los antidepresivos en la EP son bien tolerados^{13,14}. No obstante, teniendo en cuenta el efecto anticolinérgico de los tricíclicos, estos deben ser utilizados con precaución en caso de pacientes con retención urinaria, glaucoma de ángulo cerrado y patología cardiovascular¹⁴. Además, el tratamiento con antidepresivos tricíclicos en EP puede contribuir al desarrollo de psicosis, sedación e hipersomnia diurna, así como disfunción cognitiva y delirium en

casos de demencia asociada¹⁴. Un efecto secundario frecuentemente descrito en los IRSN es la HTA; en el estudio de Richard et al. 4 pacientes de los 34 del grupo de venlafaxina reportaron HTA, frente a solo un paciente de los 42 del grupo de paroxetina y 0 del grupo control⁹. Esto obliga a usar los IRSN con precaución en HTA mal controlada o comorbilidad cardiovascular.

Efectos adversos extrapiramidales de los antidepresivos

Todos los tipos de antidepresivos, en especial los ISRS y lo IRSN, se han relacionado con efectos adversos extrapiramidales³¹. Los tricíclicos parecen tener una incidencia menor³². En este caso, el tratamiento previo con neurolépticos, litio o estrógenos puede favorecer su aparición³². Además, existen en la literatura casos aislados de parkinsonismo inducido por bupropión^{33,34}.

Una revisión de síntomas extrapiramidales en pacientes tratados con antidepresivos serotoninérgicos, que incluyó 86 artículos publicados entre 1998 y 2015, con un total de 91 pacientes, mostró una incidencia mayor en menores de 65 años (78%) y en mujeres (57% mujeres frente a 43% hombres)³¹. Además, un 22% seguía tratamiento concomitante con fármacos con potencial efecto extrapiramidal, tales como los antipsicóticos³¹. Las reacciones extrapiramidales descritas incluyeron: acatisia, distonía, parkinsonismo y discinesias³¹. Los síntomas aparecieron generalmente con las dosis habituales y en los primeros 30 días de tratamiento, estando en el 67% de los casos ya presente en los primeros 7 días³¹. La excepción fueron las discinesias, que típicamente aparecieron más tarde, después de 30 días en el 55,6% de los casos y después de 90 días en el 44%³¹. Los fármacos más frecuentemente asociados a este tipo de efectos adversos fueron: citalopram/escitalopram (22%), fluoxetina (20,9%), sertralina (15,4%), venlafaxina (12,1%) y duloxetina (5,5%)³¹. De los 19 casos de parkinsonismo o agravamiento del mismo asociados a antidepresivos, 15 (79%) se produjeron por ISRS, de ellos 6 (40%) fueron producidos por sertralina³¹. Entre los 4 casos de parkinsonismo asociado a IRSN, 2 fueron por venlafaxina y 2 por milnacipran, ninguno fue producido por duloxetina. El 58% de los pacientes eran mayores de 65 años con un leve predominio en mujeres³¹.

Un reciente metaanálisis en pacientes con EP, en el que se incluyeron únicamente estudios controlados y aleatorizados, detectó escasos efectos adversos sobre la función motora, los cuales fueron puntuales y sin diferencias significativas respecto a placebo¹⁶. En uno de los estudios incluidos, en el que se comparó citalopram y desimipramina vs. placebo, un paciente de los 15 tratados con citalopram mostró un empeoramiento tan significativo de la bradicinesia como para suspender el tratamiento⁸. En ese mismo estudio, 2 pacientes del grupo placebo, un paciente tratado con citalopram y otro tratado con desipramina, presentaron temblor leve y transitorio⁸. En otro de los estudios se objetivó un empeoramiento de los síntomas parkinsonianos en un paciente tratado con citalopram, aunque sin repercusión en la función motora¹⁰. Finalmente, ensayos clínicos realizados con sertralina¹¹, nortriptilina⁷, venlafaxina⁹ y paroxetina^{7,9} no describieron efectos adversos extrapiramidales significativos. No obstante, en el estudio de Richard

et al., 7 pacientes del grupo de los tratados (16% de todos los tratados con paroxetina y 20% de todos los tratados con venlafaxina) frente a 3 del grupo placebo refirieron temblor⁹. De hecho, uno de los pacientes tratados con venlafaxina tuvo que abandonar por dicho motivo⁹. Por último, el estudio de Bonucelli et al. sobre duloxetina no objetivó empeoramiento motor en ningún paciente¹⁷.

Dos únicos trabajos han evaluado específicamente el efecto del tratamiento antidepresivo sobre los síntomas motores en pacientes parkinsonianos^{35,36}. En el estudio de Agnelly et al.³⁵ se valoró de forma prospectiva la incidencia de efectos secundarios extrapiramidales de 4 ISRS (citalopram, sertralina, fluvoxamina y fluoxetina) en un grupo de 62 pacientes parkinsonianos estables desde el punto de vista motor. Los pacientes fueron evaluados de forma basal y a los 1, 3 y 6 meses de iniciarse el tratamiento con UPDRS. Las dosis utilizadas fueron: sertralina 50 mg/día, citalopram 20 mg/día, fluoxetina 20 mg/día y fluvoxamina 150 mg/día. No se objetivaron diferencias significativas en la UPDRS. De forma individual, 2 pacientes del grupo de fluvoxamina y 2 del grupo de fluoxetina presentaron empeoramiento del temblor.

El segundo estudio fue un estudio prospectivo, naturalístico, de 6 meses de duración, en 374 pacientes con EP y depresión tratados con sertralina ($66 \pm 29,8$ mg/día)³⁶; en él no se demostraron efectos secundarios significativos sobre los síntomas motores en función de la UPDRS, que incluso mejoró. Tres pacientes presentaron aumento del temblor y otros 2 mostraron temblor de nueva aparición.

En resumen, los síntomas extrapiramidales por antidepresivos, aunque infrecuentes, existen a las dosis habituales y deben tenerse en cuenta. En pacientes parkinsonianos, aunque en general la función motora no se deteriora significativamente con estos fármacos, puede producirse un empeoramiento puntual, sobre todo a expensas del temblor.

El problema de la asociación de los inhibidores de la monoaminoxidasa B con otros antidepresivos

La asociación entre IMAO-B y antidepresivos es controvertida por la posibilidad de desarrollar un síndrome serotoninérgico, que puede ser grave y potencialmente mortal. La ficha técnica de selegilina contraindica su asociación con el resto de los antidepresivos, mientras que la de rasagilina contraindica el uso concomitante con otros IMAO, recomienda evitar tanto fluoxetina como fluvoxamina e indica precaución con el resto. En este sentido, Richard et al., en un estudio con selegilina en 4.468 pacientes, establecieron la incidencia de este síndrome en el 0,24%, con una incidencia de episodios graves del 0,04%³⁷. No obstante, otros estudios recientes con rasagilina asociada a ISRS, IRSN, tricíclicos y otros antidepresivos en los que se estudiaron un total de 978 pacientes no reportaron ningún caso de síndrome serotoninérgico³⁸, ni un aumento significativo de efectos secundarios no esperados^{39,40}, ni un aumento en la tasa de abandonos en ensayos clínicos por motivo de dicha asociación⁴⁰.

La práctica clínica

En nuestra encuesta, 7 de los 12 neurólogos participantes prefirieron los ISRS como fármaco de primera elección

Tabla 4 Dosis habituales en la práctica clínica diaria

Fármaco	Dosis (mg/día)
Citalopram	10-40
Escitalopram	10-20
Sertralina	50-100
Paroxetina	20
Venlafaxina	37,5-150
Duloxetina	30-90
Amitriptilina	10-75
Nortriptilina	10-75
Mirtazapina	15-30
Trazodona	50-300
Bupropión	150-300
Atomoxetina	40-80
Selegilina	5-10
Rasagilina	1
Quetiapina	25-200
Clozapina	12,5-100

para tratar la depresión en la EP, sobre todo escitalopram, citalopram, sertralina y paroxetina. Las razones para dicha elección fueron: buena tolerancia, pocas interacciones farmacológicas y poca dependencia a la presencia de comorbilidades. Los IRSN, en especial duloxetina, fueron los antidepresivos de elección para 4/12 encuestados y tan solo 2/12 optaron por los tricíclicos, amitriptilina fue el más usado en este caso. Entre las razones argumentadas se destaca su eficacia. No obstante, los tricíclicos y los IRSN se tienden a evitar en personas de edad avanzada, con deterioro cognitivo o con comorbilidad asociada, prefiriéndose en estos casos los ISRS, en especial los de menor efecto anticolinérgico. Por último, 2/12 escogieron como primera elección otro tipo de antidepresivos, de ellos la mirtazapina fue el más destacado.

Como segunda elección 10/12 neurólogos encuestados prefirieron los IRSN, sobre todo duloxetina frente a venlafaxina. A partir de ahí las opciones se abren en un abanico muy amplio: tricíclicos, ISRS, mirtazapina, aislada o en asociación, bupropión y trazodona.

Nueve de 12 encuestados utilizan los antidepresivos en el tratamiento de otros síntomas no motores de la EP. Esto también condiciona la elección del fármaco. Destacan bupropión en apatía, mirtazapina en insomnio y como orexígeno, trazodona en insomnio y psicosis leve, duloxetina en dolor y amitriptilina en sialorrea. En el caso de síntomas psicóticos en pacientes con depresión, es también frecuente la asociación de un antidepresivo con quetiapina o clozapina.

Como tratamientos alternativos, 9/12 neurólogos tienen en cuenta el efecto antidepresivo de otros fármacos, tales como pramipexol e IMAO-B. Además, 7/12 recurren a tratamientos no farmacológicos: psicoterapia, terapia ocupacional y ejercicio físico. Por último, 10/12 utilizan antidepresivos en pacientes también tratados con IMAO-B sin percibirse efectos secundarios relevantes. Las dosis más frecuentemente utilizadas en la práctica clínica diaria pueden consultarse en la [tabla 4](#).

Conclusiones

Sobre la base de todo lo anteriormente expuesto, con la evidencia científica disponible, tanto nortriptilina como venlafaxina, paroxetina o citalopram podrían ser utilizados en el tratamiento de la depresión en la EP, aunque paroxetina y citalopram con resultados contradictorios. Sin embargo, en la práctica clínica, los ISRS suelen ser los fármacos de primera elección, al ser percibidos como bien tolerados, con pocas interacciones farmacológicas y con poca dependencia a la presencia de comorbilidades. Por otro lado, aunque con menor evidencia científica, la duloxetina podría ser una alternativa a la venlafaxina y la asociación de venlafaxina con mirtazapina podría ser de utilidad en casos refractarios. Además, podemos considerar el uso de citalopram para la ansiedad, atomoxetina para el tratamiento de la hipersomnia diurna, trazodona y mirtazapina para el tratamiento del insomnio, la psicosis y la agitación psicomotriz nocturna, y bupropión para el tratamiento de la apatía. En la [tabla 5](#) se pueden consultar los niveles de evidencia en función de las distintas indicaciones.

En general, los antidepresivos son fármacos bien tolerados en la EP. No obstante, es necesario considerar, en función

Tabla 5 Eficacia según niveles de evidencia de las distintas indicaciones de los antidepresivos en EP

	Fármaco(nivel de evidencia + grado de recomendación)
Depresión	Paroxetina (clase I, recomendación U) Citalopram (clase I, recomendación U) Venlafaxina (clase I, recomendación B) Duloxetina (clase III, recomendación U) Nortriptilina (clase I, recomendación B) Venlafaxina + mirtazapina (clase IV, recomendación U) IMAO-B (clase IV, recomendación U)
Ansiedad	Citalopram (clase III, recomendación U) Nortriptilina (clase IV, recomendación U)
Insomnio, psicosis, agitación nocturna	Mirtazapina (clase IV, recomendación U) Trazodona (clase IV, recomendación U)
Hipersomnia diurna	Atomoxetina (clase IV, recomendación U)
Apatía	Bupropión (clase IV, recomendación U)

Tabla 6 Recomendaciones de tratamiento farmacológico de la depresión en la EP según diversos supuestos clínicos

	Tratamiento recomendado
Paciente joven, cognitivamente normal	ISRS (también IRSN y tricíclicos)
Paciente anciano, con comorbilidad y potencial interacción con otros medicamentos	ISRS de menor efecto anticolinérgico (evitar IRSN y tricíclicos)
Paciente con deterioro cognitivo y psicosis	Trazodona/antidepresivo + quetiapina o clozapina
Paciente con ansiedad	ISRS (citalopram)
Paciente con insomnio	Mirtazapina/trazodona
Paciente con dolor crónico	Duloxetina
Paciente con sobrepeso	Evitar mirtazapina
Paciente con HTA	Evitar IRSN
Paciente con disautonomía	Evitar fármacos con efecto anticolinérgico

de las características clínicas de cada paciente, el efecto anticolinérgico de los tricíclicos, el efecto sobre la presión arterial de los IRSN y la capacidad de los antidepresivos de generar síntomas extrapiramidales. En lo referente al uso concomitante de IMAO-B y otros antidepresivos, podemos concluir que los estudios disponibles indican que su asociación, especialmente en el caso de rasagilina, parece segura. No obstante, esta debe realizarse con precaución dada la gravedad de los potenciales efectos secundarios y siempre teniendo en cuenta las indicaciones de la ficha técnica. Se precisan más estudios en este campo.

En ausencia de más estudios disponibles y teniendo en cuenta los potenciales efectos secundarios, el perfil clínico del paciente es importante a la hora de elegir antidepresivo en el tratamiento de la depresión en la EP. Basándonos en los trabajos publicados y en los resultados de nuestra encuesta, hemos hecho una serie de recomendaciones en función de diversos supuestos clínicos habituales en la práctica diaria que pueden consultarse en la [tabla 6](#).

Como conclusión final, el uso de antidepresivos en la EP es un campo todavía carente de una evidencia científica suficiente que aclare su papel en el tratamiento de la depresión, así como en otras indicaciones, tales como el tratamiento de la ansiedad, el insomnio, la hipersomnia, la psicosis nocturna y la apatía.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Djamshidian A, Friedman JH. Anxiety and depression in Parkinson's disease. *Curr Treat Options Neurol*. 2014;16:285.
- Aarsland D, Pålhagen S, Ballard CG, Eht U, Svenningsson P. Depression in Parkinson disease-epidemiology, mechanisms and management. *Nat Rev Neurol*. 2011;8:35-47.
- Troeung L, Egan SJ, Gasson N. A meta-analysis of randomised placebo-controlled treatment trials for depression and anxiety in parkinson's disease. *PLoS ONE*. 2013;8:e79510.
- French J, Gronseth G. Lost in a jungle of evidence: We need a compass. *Neurology*. 2008;71:1634-8.
- Gronseth G, French J. Practice parameters and technology assessments: What they are, what they are not, and why you should care. *Neurology*. 2008;71:1639-43.
- Gross RA, Johnston KC. Levels of evidence: Taking Neurology to the next level. *Neurology*. 2008;72:8-10.
- Menza M, Dobkin RD, Marin H, Mark MH, Gara M, Buyske S, et al. A controlled trial of antidepressants in patients with Parkinson disease and depression. *Neurology*. 2009;72:886-92.
- Devos D, Dujardin K, Poirot I, Moreau C, Cottencin O, Thomas P, et al. Comparison of desipramine and citalopram treatments for depression in Parkinson's disease: A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Mov Disord*. 2008;23:850-7.
- Richard IH, McDermott MP, Kurlan R, Lyness JM, Como PG, Pearson N, et al., SAD-PD Study Group. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of antidepressants in Parkinson disease. *Neurology*. 2012;78:1229-36.
- Wermuth L, Sørensen P, Timm B. Depression in idiopathic Parkinson's disease treated with citalopram. A placebo-controlled trial. *Nord J Psychiatry*. 1998;52:163-9.
- Leentjens AF, Vreeling FW, Luijckx GJ, Verhey FR. SSRIs in the treatment of depression in Parkinson's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2003;18:552-4.
- Weintraub D, Mavandadi S, Mamikonyan E, Siderowf AD, Duda JE, Hurtig HI, et al. Atomoxetine for depression and other neuropsychiatric symptoms in Parkinson disease. *Neurology*. 2010;75:448-55.
- Liu J, Dong J, Wang L, Su Y, Yan P, Su Sh. Comparative efficacy and acceptability of antidepressants in Parkinson's disease: A network meta-analysis. *PLoS ONE*. 2013;8:e76651.
- Seppi K, Weintraub D, Coelho M, Perez-Lloret S, Fox SH, Katzenschlager R, et al. The movement disorder society evidence-based medicine review update: Treatments for the non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2011;3(Suppl):S42-80.
- De Rezende Costa FH, Zuma AL, Maultasch H, Hack D. Depression in Parkinson's disease: Diagnosis and treatment. *Arq Neuropsiquiatr*. 2012;70:617-20.
- Bomasang-Layno E, Fadlon I, Murray AN, Himelhoch S. Antidepressive treatments for Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord*. 2015;21:833-42.
- Bonuccelli U, Meco G, Fabbri G, Tessitore A, Pierantozzi M, Stocchi F, et al. A non-comparative assessment of tolerability and efficacy of duloxetine in the treatment of depressed patients with Parkinson's disease. *Expert Opin Pharmacother*. 2012;13:2269-80.
- Blier P, Ward HE, Tremblay P, Laberge L, Hébert C, Bergeron R. Combination of antidepressant medications from treatment initiation for major depressive disorder: A double-blind randomized study. *Am J Psychiatry*. 2010;167:281-8.
- Barone P, Santangelo G, Morgante L, Onofri M, Meco G, Abbruzese G, et al. A randomized clinical trial to evaluate the effects of rasagiline on depressive symptoms in non-demented Parkinson's disease patients. *Eur J Neurol*. 2015;22:1184-91.

20. Korchounov A, Winter Y, Rössy W. Combined beneficial effect of rasagiline on motor function and depression in de novo PD. *Clin Neuropharmacol.* 2012;35:121–4.
21. Steur EJ, Ballering L. Moclobemide and selegeline in the treatment of depression in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1997;63:547–58.
22. Thomas SJ, Shin M, McInnis MG, Bostwick JR. Combination therapy with monoamine oxidase inhibitors and other antidepressants or stimulants: Strategies for the management of treatment-resistant depression. *Pharmacotherapy.* 2015;35:433–49.
23. Barone P, Poewe W, Albrecht S, Debieuvre C, Massey D, Rascol O, et al. Pramipexole for the treatment of depressive symptoms in patients with Parkinson's disease: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2010;9:573–80.
24. Menza M, Marin H, Kaufman K, Mark M, Lauritano M. Citalopram treatment of depression in Parkinson's disease: The impact on anxiety, disability, and cognition. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2004;16:315–9.
25. Godschalx-Dekker JA, Siegers HP. Reduction of parkinsonism and psychosis with mirtazapine: A case report. *Pharmacopsychiatry.* 2014;47:81–3.
26. Tagai K, Nagata T, Shinagawa S, Tsuno N, Ozone M, Nakayama K. Mirtazapine improves visual hallucinations in Parkinson's disease: A case report. *Psychogeriatrics.* 2013;13:103–7.
27. Nagata T, Shinagawa S, Tagai K, Nakayama K. A case in which mirtazapine reduced auditory hallucinations in a patient with Parkinson disease. *Psychogeriatrics.* 2013;25:199–201.
28. Sultzer DL, Gray KF, Gunay I, Berisford MA, Mahler ME. A double-blind comparison of trazodone and haloperidol for treatment of agitation in patients with dementia. *Am J Geriatr Psychiatry.* 1997;5:60–9.
29. Krishnamoorthy A, Craufurd D. Treatment of Apathy in Huntington's disease and other movement disorders. *Curr Treat Options Neurol.* 2011;13:508–19.
30. Corcoran C, Wong ML, O'Keane V. Bupropion in the management of apathy. *J Psychopharmacol.* 2004;18:133–5.
31. Hawthorne JM, Caley CF. Extrapyrarnidal reactions associated with serotonergic antidepressants. *Ann Pharmacother.* 2015;49:1136–52.
32. Vandel P, Bonin B, Leveque E, Sechter D, Bizouard P. Tricyclic antidepressant-induced extrapyramidal side effects. *Eur Neuropharmacol.* 1997;7:207–12.
33. Grandas F, López-Manzanares L. Bupropion-induced parkinsonism. *Mov Disord.* 2007;22:1830–1.
34. Cheng WC, Liu CM, Hsieh MH, Hwang TJ. Bupropion-related parkinsonism and dystonia. *J Clin Psychopharmacol.* 2009;29:616–8.
35. Dell'Agnello G, Ceravolo R, Nuti A, Bellini G, Piccinni A, D'Avino C, et al. SSRIs do not worsen Parkinson's disease: Evidence from an open-label, prospective study. *Clin Neuropharmacol.* 2001;24:221–7.
36. Kulisevsky J, Pagonarraga J, Pascual-Sedano B, Gironell A, García-Sánchez C, Martínez-Corral M. Motor changes during sertraline treatment in depressed patients with Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* 2008;15:953–9.
37. Richard IH, Kurlan R, Tanner C, Factor S, Hubble J, Suchowersky O, et al., Parkinson Study Group. Serotonin syndrome and the combined use of deprenyl and an antidepressant in Parkinson's disease. *Neurology.* 1997;48:1070–7.
38. Panisset M, Chen JJ, Rhyee SH, Conner J, Mathena J, The STAC-CATO study investigators. Serotonin Toxicity Association with Concomitant Antidepressants and Rasagiline Treatment: Retrospective study (STACCATO). *Pharmacotherapy.* 2014;34:1250–8.
39. Smith KM, Eyal E, Weintraub D, for the ADAGIO Investigators. Combined rasagiline and antidepressant use in Parkinson disease in the ADAGIO study. Effects on nonmotor symptoms and tolerability. *JAMA Neurol.* 2015;72:88–95.
40. Panisset M, Schwied S, Ondo W, Fitzer-Attas Ch, Chen JJ. Safety of concomitant therapy with rasagiline and antidepressants in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2007;22:340.