



Uso de fármacos antidepresivos en neurología

Antidepressants in patients with neurological disorders

José M.^a García-Alberca

Centro de Investigación Alzheimer, Instituto Andaluz de Neurociencia (IANEC), Málaga, España

Resumen

La prescripción de antidepresivos está muy extendida en el ámbito de la neurología, aunque con frecuencia se limita al tratamiento de los síntomas depresivos que, con mucha frecuencia, se presentan asociados a distintas enfermedades neurológicas. Sin embargo es posible ampliar el foco de tal forma que su uso adecuado puede proporcionar al profesional beneficios adicionales en el curso de enfermedades prevalentes en esta especialidad. En este sentido, los antidepresivos constituyen en muchos casos una opción terapéutica eficaz que contribuye a mejorar la calidad de vida de los pacientes neurológicos.

Palabras clave: Antidepresivos. Depresión postictus. Enfermedad de Parkinson. Esclerosis múltiple. Migraña.

Abstract

Antidepressants are widely used in neurology, which is not surprising considering the close relationship between psychiatric and neurological pathologies. Indeed, depression is often linked to multiple neurological disorders. However, there is a lack of quality studies defining their efficacy in the different indications for which they are used in daily practice in neurology. This means that neurologists often base their choice on their own clinical experience. The use of antidepressants by neurologists is often limited to the specific treatment of depression. However, their usefulness can be extended further and their use in other pathologies is of interest.

Keywords: *Antidepressants. Poststroke depression. Parkinson's disease. Multiple sclerosis. Migraine.*

Autor de correspondencia:
José M.^a García-Alberca
E-mail: jmgalberca@ianec.com

Fecha de recepción: 18-05-2023
Fecha de aceptación: 25-05-2023
DOI: 10.24875/KRANION.M23000058

Disponible en internet: 21-09-2023
Kranion. 2023;18:108-15
www.kranion.es

INTRODUCCIÓN

El uso de antidepresivos está muy extendido en neurología, algo que no resulta sorprendente si se tiene en cuenta la estrecha relación entre las enfermedades y trastornos psiquiátricos y neurológicos. De hecho, la depresión se encuentra con frecuencia vinculada a múltiples enfermedades neurológicas. Sin embargo, no abundan los estudios de calidad que definen su eficacia en las diferentes indicaciones de uso en la práctica diaria neurológica, lo que conlleva que, en muchas ocasiones, el neurólogo base su elección en su experiencia clínica.

Con frecuencia, el empleo de antidepresivos por parte de los neurólogos suele limitarse al tratamiento específico de la depresión. Sin embargo su utilidad puede extenderse más allá y tiene interés en las propias enfermedades de base, cuyo curso y pronóstico pueden mejorar con el tratamiento antidepresivo. Todo ello puede contribuir a una mejora de la capacidad funcional de los pacientes, su autopercepción y autoeficacia, de tal forma que su calidad de vida puede verse beneficiada del empleo de este tipo de fármacos.

Esta revisión tiene como objetivo analizar el uso de antidepresivos en algunas de las enfermedades más prevalentes en neurología y que conllevan repercusiones discapacitantes en quienes las padecen. De manera concreta, se analiza el uso de antidepresivos en la enfermedad de Parkinson (EP), la esclerosis múltiple (EM), la depresión postictus (DPI) y la prevención de la migraña (Tabla 1). Por otra parte, los beneficios de los antidepresivos en el deterioro cognitivo y la enfermedad de Alzheimer pueden consultarse en una reciente revisión de esta revista²⁴.

DEPRESIÓN POST-ICTUS

La depresión es una complicación frecuente después de sufrir un ictus, de tal forma que alrededor de un tercio de las personas que sobreviven desarrollarán depresión a lo largo del primer año posterior^{25,26}. La mayoría de los pacientes desarrollan síntomas de depresión poco después del ictus agudo, incluyendo estado de ánimo triste, apatía, pérdida o ganancia de peso, alteraciones del sueño y del apetito, fatiga, desinterés y anhedonia^{26,27}. Estos síntomas pueden estar asociados con el deterioro de otras funciones neurológicas tales como el aprendizaje, el funcionamiento ejecutivo y funciones motoras^{28,29}. La discapacidad y la depresión previa al ictus son los factores predictores más consistentes de la DPI, junto con el deterioro cognitivo, la gravedad del ictus, la severidad del déficit motor, la falta de apoyo social o familiar y la ansiedad^{26,27}.

Las revisiones sistemáticas muestran que la DPI está asociada con una calidad de vida más baja^{26,30}, peores resultados en la recuperación y rehabilitación³¹ y mayor morbimortalidad³². Sin embargo, a pesar de estos datos, y aunque las guías de tratamiento enfatizan la necesidad

de un reconocimiento y abordaje temprano, la DPI aún permanece infradiagnosticada e infratratada³³⁻³⁵.

La interacción entre la depresión y el ictus es muy compleja. La DPI es una de las consecuencias neuropsiquiátricas más frecuentes. La depresión también afecta negativamente a los resultados del ictus, con un aumento de la morbilidad, la mortalidad y una peor recuperación funcional (Fig. 1). Los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), comúnmente prescritos, mejoran los resultados del ictus, un efecto que puede extenderse mucho más allá de la depresión, por ejemplo, a la recuperación motora. La principal teoría biológica de la DPI es la hipótesis de las aminas biogénas. Es concebible que las lesiones isquémicas interrumpan las proyecciones que ascienden desde el mesencéfalo y el tronco encefálico, lo que reduce la biodisponibilidad de las aminas serotonina, dopamina y norepinefrina. La acetilcolina también estaría implicada³⁵.

Con respecto al empleo de antidepresivos, la evidencia derivada de la práctica clínica muestra que su empleo en pacientes con DPI está lejos de un uso óptimo, detectándose que menos de la mitad de los pacientes con síntomas clínicamente relevantes de depresión están siendo tratados con antidepresivos entre uno y tres años después de haber sufrido el ictus^{25,36,37}. De manera más concreta, solo entre el 23 y el 49% de los supervivientes a un ictus que presentaron síntomas depresivos clínicamente relevantes habían recibido tratamiento antidepresivo en los 12 meses siguientes al ictus^{25,36,38}. En aquellos pacientes con DPI tratados con antidepresivos, los resultados de diferentes estudios muestran una asociación entre mayor severidad de la DPI y mayores tasas de uso de antidepresivos, posiblemente debido a una mayor facilidad para su detección y una mayor necesidad de tratamiento³⁹.

De manera sorprendente, llama también la atención el hecho de que entre el 53 y el 68% de los supervivientes a un ictus recibe tratamiento antidepresivo en ausencia de sintomatología depresiva^{36,37,40}. Este desajuste, o falta de precisión en la selección del tratamiento antidepresivo, también parece persistir más allá del primer año tras el ictus, con pruebas que demuestran que hasta cinco años después, solo entre el 22-26% de los supervivientes de ictus deprimidos declararon recibir tratamiento antidepresivo, mientras que el 59-72% de los que no padecían DPI sí lo recibieron^{38,41,42}. Para la proporción de supervivientes de ictus no deprimidos tratados con antidepresivos, estos resultados podrían indicar que su prescripción fue efectiva y podría haberse llevado a cabo con la intención de prevenir una recaída. Alternativamente, podría sugerir que los antidepresivos fueron eficaces, pero su administración no se interrumpió después de la remisión del episodio depresivo, o que supervivientes de un ictus sin DPI pudieron haber recibido tratamiento antidepresivo sin una indicación clara.

Este desajuste en las cifras entre el uso y la necesidad de antidepresivos podría estar relacionado con el hecho de que estos, especialmente los ISRS, se usan

TABLA 1. Principales estudios y ensayos clínicos de fármacos antidepresivos en migraña, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple y depresión postictus

Grupo	Antidepresivos	Dosis (mg/día)	Patología	Estudio	Resultados
ISRS	Citalopram Escitalopram Paroxetina Sertralina Fluoxetina	10-40 10-20 20-50 50-200 20-60	Migraña	Banzi et al. 2015 ¹	En general, tendencia a mayor eficacia que placebo en el tratamiento de la depresión asociada a las enfermedades estudiadas
			Esclerosis múltiple	Mitsonis et al. 2009 ² Ehde et al. 2008 ³ Patten, 2009 ⁴	
			Enfermedad de Parkinson	Bomasang-Layno et al. 2015 ⁵ Agüera-Ortiz et al. 2021 ⁶	
IRSN	Venlafaxina Duloxetina	75-150 30-90	Migraña	Banzi et al. 2015 ¹ Bulut et al. 2004 ¹¹	Eficacia superior a placebo en la prevención de la migraña
			Esclerosis múltiple	Vollmer et al. 2014 ¹² Aiyer et al. 2017 ¹³ Di Rezze et al. 2012 ¹⁴	Tendencia a mayor eficacia que placebo en el tratamiento de la depresión asociada a la esclerosis múltiple
IRNA	Atomoxetina	40-80	Enfermedad de Parkinson	Weintraub et al. 2003 ¹⁵	Sin diferencia con placebo
IRDN	Bupropión	150-300	Esclerosis múltiple	Siniscalchi et al. 2010 ¹⁶ Solaro et al. 2018 ¹⁷	Mejoría de la apatía y la anhedonia
			Enfermedad de Parkinson	Agüera-Ortiz et al. 2021 ⁶	
Tricíclicos	Nortriptilina Amitriptilina	10-75 10-150	Migraña	Silberstein et al. 2012 ¹⁸ Jackson et al. 2015 ¹⁹	Eficacia superior a placebo en la prevención de la migraña
			Enfermedad de Parkinson	Bomasang-Layno et al. 2015 ⁵ Dobkin et al. 2011 ²⁰	
Tetracíclicos	Mirtazapina	15-45	Enfermedad de Parkinson	Dobkin et al. 2011 ²⁰ Agüera-Ortiz et al. 2021 ⁶	Eficacia para mejorar el insomnio
Atípicos	Tianeptina	12,5-37,5	Esclerosis múltiple	De Sousa et al. 2002 ²¹ Álamo et al. 2019 ²²	Eficaz para el tratamiento de la depresión asociada a ambas enfermedades
			Enfermedad de Parkinson	Agüera-Ortiz et al. 2021 ⁶	
ISRS plus	Tradozona	50-200	Enfermedad de Parkinson	Agüera-Ortiz et al. 2021 ⁶	Eficacia para mejorar el insomnio
IMAO-B	Selegilina Rasagilina Safinamida	5-10 1 50-100	Enfermedad de Parkinson	Bomasang-Layno et al. 2015 ⁵ Barone et al. 2015 ²³	Eficacia superior a placebo para la depresión asociada a la enfermedad de Parkinson

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

también para facilitar otros aspectos de la recuperación posterior, como la recuperación motora junto al tratamiento de la DPI. De hecho, los resultados del ensayo FLAME⁴³, publicado en 2011, sugirieron que la fluoxetina podría favorecer la recuperación funcional, lo que podría haber fomentado un mayor uso de los ISRS fuera de su indicación formal⁷. Sin embargo, otros estudios más re-

cientes, basados en muestras más grandes, no han podido replicar este efecto^{8,9,44}. Además, aunque un potencial uso fuera de indicación de los ISRS podría explicar un cierto sobretratamiento, ello no explicaría el actual infratratamiento con antidepresivos de la DPI, tal como la proporción de supervivientes de ictus con DPI que no reciben tratamiento con antidepresivos.

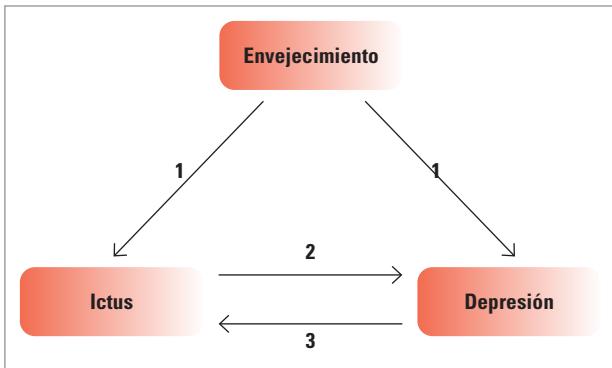


FIGURA 1. Esquema de la interacción entre ictus y depresión.

1: el envejecimiento incrementa la incidencia de ictus y depresión. **2:** el ictus causa depresión. **3:** la depresión incrementa los efectos negativos del ictus.

No existen guías para el tratamiento de la DPI y la efectividad de las intervenciones no ha sido bien establecida. Hasta la fecha se han utilizado, además de los ISRS, los antidepresivos tricíclicos (ADT), los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) y los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO).

La evidencia derivada de ensayos clínicos sugiere que los antidepresivos, especialmente los ISRS, pueden ser efectivos para tratar la DPI y reducir el riesgo de desarrollar síntomas depresivos después del ictus^{8,9,10}. Como se ha comentado, más allá del tratamiento de la DPI en sí misma, se ha hipotetizado que los antidepresivos podrían también mejorar la recuperación funcional del ictus. En este sentido, en modelos animales de ictus los antidepresivos atenúan el crecimiento del infarto, promueven la neurogénesis y tienen efectos neuroprotectores^{45,46}. Por su parte, resultados procedentes de las fases iniciales de investigaciones clínicas de pacientes con ictus agudos y crónicos tratados con ISRS muestran asociaciones favorables con la neuroplasticidad y la recuperación motora^{43,47,48}. Sin embargo, los hallazgos de ensayos clínicos a mayor escala no encuentran que el tratamiento de la DPI con ISRS vaya seguido de una mejoría significativa a nivel funcional después de haber sufrido un ictus⁴⁹⁻⁵¹.

Los resultados de una reciente revisión Cochrane que incluyó 9.168 supervivientes dentro del primer año posterior a haber sufrido un ictus hemorrágico o isquémico mostraron que de los estudios incluidos, 32 ensayos clínicos utilizaron fluoxetina, 11 paroxetina, 8 sertralina, 8 citalopram y 2 escitalopram⁴⁹. La duración del tratamiento varió entre semanas y meses. Los ISRS redujeron las puntuaciones medias de depresión, pero presentaron dos veces más efectos secundarios gastrointestinales comparados con placebo. No hubo diferencias significativas en cuanto al riesgo de sufrir crisis epilépticas. Además, el empleo de ISRS no afectó a la discapacidad o la dependencia y redujo el riesgo de una futura depresión.

En cuanto a su eficacia diferencial, los diferentes estudios que comparan entre sí distintos antidepresivos no

aportan datos que evidencien una superioridad de un fármaco específico frente a otro⁵², lo que dificulta las posibilidades de una adecuada elección. Tampoco se puede afirmar cuál es el fármaco que presenta menos efectos secundarios o por quanto tiempo deberían ser administrados y a qué dosis⁴⁹. Finalmente, no se dispone de suficientes datos para hacer recomendaciones sobre el riesgo de sangrado, algo de capital importancia en pacientes con ictus hemorrágicos que desarrollan depresión y en pacientes con ictus isquémicos a quienes se prescribe antiagregantes plaquetarios o fármacos anticoagulantes⁵².

ENFERMEDAD DE PARKINSON

La depresión es una manifestación frecuente en los pacientes con EP, llegando a padecerla hasta un 35-50% de todos ellos⁵³. La depresión en la EP causa un gran impacto en la calidad de vida de los pacientes^{54,55} y se ha asociado a un deterioro cognitivo más rápido, mayores tasas de ansiedad, incremento de la mortalidad⁵⁶ y mayor sobrecarga de los familiares y cuidadores⁵⁷⁻⁵⁹. Se sabe que la depresión puede ser un marcador clínico premotor de la EP⁶⁰. Sin embargo, a pesar del profundo impacto de los síntomas depresivos en la calidad de vida y el funcionamiento cognitivo de los pacientes con EP, la depresión es a menudo no reconocida e insuficientemente tratada^{15,61,62}. Solo un 25% de los pacientes deprimidos reciben tratamiento¹⁵ a pesar de su favorable impacto en la calidad de vida y la discapacidad en la EP⁶³.

Por otra parte, se ha de reconocer que a pesar de la alta prevalencia de depresión en la EP y su impacto negativo sobre la funcionalidad y la calidad de vida, existe una limitada evidencia de la seguridad y eficacia de los antidepresivos en esta población de pacientes. No abundan los ensayos clínicos controlados y los informes de práctica clínica; los estudios disponibles muestran limitaciones importantes derivadas del pequeño tamaño de las muestras, la corta duración de los ensayos o la disparidad en los criterios diagnósticos de depresión utilizados^{64,65}. Los fármacos más estudiados han sido los ISRS y los ADT. Menos frecuentes son los estudios que valoran el efecto de los IRSN, trazodona, atomoxetina o agonistas dopaminerigicos^{5,66}.

Los antidepresivos más frecuentemente prescritos en la EP son los ISRS, seguidos de mirtazapina y ADT como nortriptilina⁶⁷. Sin embargo, los ISRS a menudo se usan con precaución debido a los informes de algunos estudios preclínicos y clínicos que informaron de un empeoramiento del parkinsonismo^{68,69}. En este sentido, los resultados de una revisión mostraron que los síntomas extrapiramidales en pacientes tratados con antidepresivos serotoninérgicos alcanzaron el 78% en sujetos menores de 65 años, siendo superior en mujeres (57%) que en hombres (43%)⁷⁰. La mayor frecuencia de efectos extrapiramidales se observó con citalopram/escitalopram (22%) y la menor con sertralina (15%), si bien la función motora no se deterioró significativamente.

En cuanto a su eficacia, los resultados de dos metaanálisis de ensayos clínicos sobre la eficacia de los antidepresivos en depresión y EP mostraron evidencias a favor de la eficacia de los ISRS, los ADT y los IMAO-B^{5,71}. Además, ninguno de ellos empeoró los síntomas motores o incrementó la probabilidad de discontinuación del tratamiento⁷¹. Otros estudios han informado de que el mayor efecto sobre los síntomas depresivos se encontró con los IMAO-B, incluidos rasagilina²³ y safinamida⁷².

Por otra parte, entre las recomendaciones derivadas de un grupo de consenso destaca el empleo de antidepresivos también para el tratamiento de otras manifestaciones no motoras de la EP, como: bupropión para el abordaje de la apatía, mirtazapina en caso de insomnio y como orexígeno, trazodona cuando existen problemas de sueño, duloxetina si existe dolor y amitriptilina para combatir la sialorrea⁷³.

Los estudios de comparación entre ISRS y ADT suelen mostrar similar eficacia entre ambos grupos farmacológicos^{74,75}. Se ha argumentado, además, que las propiedades anticolinérgicas de los ADT podrían reducir también el temblor y el insomnio en estos pacientes. Sin embargo, en la actualidad los ADT se recomiendan solamente como tratamiento de segunda línea para la depresión en la EP debido a sus efectos adversos, incluyendo hipotensión ortostática, sequedad de boca, estreñimiento, retención urinaria, deterioro de la memoria, alucinaciones y confusión. Dentro de este grupo farmacológico, la nortriptilina constituiría la opción más segura dado su bajo perfil de efectos anticolinérgicos⁷⁶.

En un reciente consenso de expertos, los antidepresivos ISRS, IRSN (venlafaxina, desvenlafaxina y duloxetina), vortioxetina, bupropión, mirtazapina, tianeptina y los agonistas dopaminérgicos (pramipexol, ropinirol y rotigotina) se consideraron opciones farmacológicas eficaces y bien toleradas para el tratamiento de la depresión en la EP. Dentro de los ISRS, hubo consenso en calificar a sertralina como el fármaco más seguro. Por el contrario, los ADT fueron considerados como antidepresivos no seguros debido a sus efectos secundarios y, por lo tanto, no deberían ser prescritos⁶.

En conclusión, los antidepresivos son fármacos, en general, seguros y bien tolerados en el tratamiento de la EP, siendo los ISRS (citalopram, escitalopram, paroxetina) y los IRSN (venlafaxina, duloxetina) los de mayor frecuencia de uso para el tratamiento de la depresión. Es necesario estar alerta ante la posible aparición de efectos extrapiramidales de los ISRS y de efectos anticolinérgicos de los ADT, como la nortriptilina.

ESCLEROSIS MÚLTIPLE

La EM es la enfermedad desmielinizante más frecuente del sistema nervioso central y en su patogénesis están implicados procesos inflamatorios, neurodegenerativos y autoinmunes^{77,78}. La mayoría de los casos se caracterizan por un curso clínico con presencia de recaídas

y remisiones, constituyendo los acontecimientos estresantes de la vida un factor significativo responsable de desencadenar dichas recaídas^{2,79}.

Los pacientes con EM manifiestan frecuentemente síntomas de depresión y ansiedad^{20,80,81}. De hecho, los estudios señalan un 50% de riesgo de depresión mayor a lo largo de la vida de los pacientes con EM⁸², llegando a hacerse presente en alrededor del 25% de ellos^{80,83}. Esta asociación afecta de forma importante a la calidad de vida percibida por los pacientes, de tal forma que se considera que la depresión es, después de la discapacidad, el segundo factor que más afecta a su calidad de vida⁸⁴.

La etiología de la depresión en la EM es probablemente multifactorial y puede incluir componentes biológicos y psicológicos. Por un lado, recibir un diagnóstico de EM puede constituir un factor de riesgo para el desarrollo de depresión derivado del hecho de ser una enfermedad crónica con un curso impredecible⁸⁵. Por otra parte, el daño estructural en curso en el sistema nervioso central de los pacientes con EM puede también contribuir a la sintomatología depresiva⁸⁶. Por todo ello, junto a las estrategias terapéuticas actuales, como las terapias modificadoras de la enfermedad, los antidepresivos se prescriben con frecuencia en pacientes con EM⁸⁷.

Partiendo de esa premisa, los antidepresivos podrían constituir una terapia adyuvante muy prometedora para la EM, ya que una mayor disponibilidad de serotonina puede ser eficaz para revertir el impacto del estrés crónico en la progresión de la enfermedad. En el ámbito clínico, los antidepresivos han demostrado ser eficaces no solo en el abordaje de la depresión comórbida con la EM^{4,88}, sino también para minimizar las recaídas relacionadas con el estrés, como demuestran los ensayos clínicos de escitalopram⁸⁹ o paroxetina³. Otros antidepresivos como tianeptina o vortioxetina, que combinan sus propiedades antidepresivas con un efecto potenciador de la cognición^{22,90}, constituyen una opción de tratamiento, dado que alrededor de la mitad de los pacientes con EM manifiestan deterioro cognitivo²¹.

Los antidepresivos tienen también la capacidad de aliviar otros síntomas presentes en la EM. Por ejemplo, el bupropión puede beneficiar a los pacientes que sufren fatiga, uno de los síntomas más frecuentes en la EM y que más afecta a la calidad de vida^{16,17}. En relación con el dolor neuropático, presente en más del 25% de los pacientes, tanto la duloxetina¹² como la venlafaxina¹³ han demostrado su utilidad para abordar este síntoma. En relación con el síndrome de la vejiga hiperactiva, precursor de la incontinencia urinaria, se ha observado que la duloxetina resultó eficaz para mejorar esta manifestación¹⁴.

En definitiva, la evidencia sugiere que los antidepresivos no son solo efectivos para tratar la depresión en pacientes con EM, sino que también son eficaces para aliviar otros síntomas altamente estresantes y frecuentes⁹¹. Además, los antidepresivos incluso han mostrado poder alterar el curso de la enfermedad y retrasar su progresión al frenar las recaídas relacionadas con el estrés⁸⁹.

PREVENCIÓN DE LA MIGRAÑA

La migraña es un trastorno discapacitante que requiere tratamiento para los ataques agudos y con frecuencia precisa de terapia preventiva^{92,93}. Las directrices de la American Headache Society⁹⁴, entre otras sociedades, recomiendan esta última en pacientes con frecuentes ataques de migraña incapacitantes (cuatro o más días de cefalea al mes) y otros escenarios, como contraindicación, uso excesivo o acontecimientos adversos del tratamiento sintomático⁹⁵. Un criterio adicional sería la preferencia del propio paciente por el tratamiento preventivo cuando la migraña altera de manera significativa la capacidad funcional y su calidad de vida. Alrededor del 40% de los pacientes con migraña son candidatos a tratamiento preventivo⁹⁶, cuyo objetivo es reducir la frecuencia, duración y gravedad de los ataques, lo que, a su vez, facilitaría el control de los episodios agudos (respuesta al tratamiento sintomático).

La patogénesis de la migraña no es del todo bien conocida, habiéndose implicado alteraciones de los niveles de serotonina y sus receptores en la activación de la vía nociceptiva trigeminovascular^{97,98}. En este sentido, la actuación sobre los receptores de serotonina regularía la respuesta vascular y limitaría la liberación de compuestos vasoactivos, como la sustancia P⁹⁹.

Junto a grupos farmacológicos clásicos como los betabloqueantes, antiepilepticos neuromoduladores, bloqueantes de los canales de calcio y los actuales anticuerpos monoclonales contra el péptido relacionado con el gen de la calcitonina o su receptor, la amitriptilina y otros antidepresivos tienen indicación preventiva en la migraña o sus comorbilidades.

Los ADT fueron los primeros agentes que demostraron ser eficaces en la prevención de la migraña allá por la década de los sesenta del pasado siglo¹⁰⁰ y han sido de los fármacos más utilizados en la prevención de la migraña¹⁰¹. Al mismo tiempo, los ISRS y los IRSN también se consideran como posibles opciones terapéuticas preventivas en las guías clínicas¹. Su acción preventiva se atribuye principalmente a la inhibición de la recaptación de serotonina y noradrenalina y al mantenimiento de los niveles de serotonina. De hecho, los antidepresivos con un efecto farmacodinámico agonista de los receptores de 5-HT2 tienen utilidad en la profilaxis de la migraña¹⁸.

Dentro de los ADT, la amitriptilina, a dosis variables, ha sido el fármaco más estudiado y usado en la prevención de la migraña^{19,102}. A pesar de su mayor frecuencia de uso, cuando se compara su eficacia con los ISRS y los IRSN, los resultados de varios estudios sugieren que no hay diferencia en términos de frecuencia de la migraña o tasas de respuesta^{11,103}. De hecho, los ADT no fueron más eficaces que los ISRS para lograr una reducción del 50% de la frecuencia de migraña¹⁰⁴. Por el contrario, los pacientes tratados con amitriptilina presentan más tendencia a abandonar el tratamiento debido a una mayor incidencia de efectos adversos que los tratados con ISRS o IRSN¹⁰⁵. Es necesario tener también en

cuenta sus posibles efectos sedantes, especialmente en personas mayores, así como la ganancia de peso y la potencial prolongación del intervalo QT¹⁰⁶.

En la práctica clínica se recomienda empezar con una dosis baja del fármaco elegido, que puede incrementarse progresivamente en función del resultado obtenido. Una vez instaurado el tratamiento, debería mantenerse al menos durante tres meses y, generalmente, entre seis y doce meses, antes de proceder a su retirada gradual y progresiva.

CONCLUSIONES

Pese a estar muy extendido, el uso de antidepresivos en neurología es un campo carente aún de una evidencia científica sólida que aclare su papel en el tratamiento de algunas de las enfermedades más frecuentes en la práctica clínica. Sin embargo, los consensos de expertos y la evidencia derivada de su empleo en un entorno real muestran que muchos problemas neurológicos se benefician de un tratamiento antidepresivo, no solo en lo que concierne a la mejoría de los síntomas depresivos acompañantes, sino también por su efecto positivo en la capacidad funcional de los pacientes. Debería promoverse el desarrollo de ensayos clínicos bien diseñados que confirmen las principales indicaciones de los fármacos antidepresivos en neurología.

FINANCIACIÓN

El presente trabajo no ha recibido ninguna subvención oficial, beca o apoyo de un programa de investigación destinados a la redacción de su contenido.

CONFLICTO DE INTERESES

El autor no comunica conflicto de intereses en relación con el contenido del trabajo.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Protección de personas y animales

El autor declara que para este trabajo no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos

El autor declara que en este trabajo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado

El autor declara que en este trabajo no aparecen datos de pacientes.

Uso de inteligencia artificial generativa

El autor declara que no ha utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Banzi R, Cusi C, Randazzo C. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) for the prevention of migraine in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;4:CD002919.
2. Mitsonis CI, Potagas C, Zervas I, Sfagos K. The effects of stressful life events on the course of multiple sclerosis: A review. *Int J Neurosci.* 2009;119:315-35.
3. Eude DM, KraP GH, Chwastiak L, Sullivan MD, Gibbons LE, Bombardier CH, et al. Efficacy of paroxetine in treating major depressive disorder in persons with multiple sclerosis. *General Hospital Psychiatry.* 2008;30:40-8.
4. Patten SB. Antidepressant treatment for major depression in multiple sclerosis. *Int J MS Care.* 2009;11(4):174-9.
5. 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(8):833-42.
6. Agüera-Ortiz L, García-Ramos R, Grandas Pérez FJ, López-Álvarez J, Montes Rodríguez JM, Olazarán-Rodríguez FJ, et al. Focus on Depression in Parkinson's Disease: A Delphi Consensus of Experts in Psychiatry, Neurology, and Geriatrics. *Parkinsons Dis.* 2021;2021:e6221991.
7. Paolucci S. Role, indications, and controversies of antidepressant therapy in chronic stroke patients. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2013;49:233-41.
8. Dennis M, Mead G, Forbes J, Graham C, Hackett M, Hankey GJ, et al. Effects of fluoxetine on functional outcomes after acute stroke (FOCUS): A pragmatic, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet.* 2019;393:265-74.
9. Lundström E, Isaksson E, Näslund P, Wester P, Mårtensson B, Norrving B, et al. Safety and efficacy of fluoxetine on functional recovery after acute stroke (EFFECTS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2020;19:661-9.
10. Richter D, Charles James J, Ebert A, Katsanos AH, Mazul-Wach L, Ruland Q, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors for the prevention of post-stroke depression: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Med.* 2021;10:5912.
11. Bulut S, Berilgen MS, Baran A. Venlafaxine versus amitriptyline in the prophylactic treatment of migraine: randomized, double-blind, crossover study. *Clin Neurol Neurosurg.* 2004;107:44-8.
12. Vollmer TL, Robinson MJ, Risser RC, Malcolm SK. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of duloxetine for the treatment of pain in patients with multiple sclerosis. *Pain Pract.* 2014;14(8):732-44.
13. Aiyer R, Barkin R, Medicine AB-P. Treatment of neuropathic pain with venlafaxine: A systematic review. *Pain Med.* 2017;18(10):1999-2012.
14. Di Reze S, Frasca V, Inghilleri M, Durastanti V, Cortese A, Giacomelli E, et al. Duloxetine for the treatment of overactive bladder syndrome in multiple sclerosis: A pilot study. *Clin Neuropharmacol.* 2012;35(5):231-4.
15. Weintraub D, Moberg PJ, Duda JE, Katz IR, Stern MB. Recognition and treatment of depression in Parkinson's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2003;16(3):178-83.
16. Siniscalchi A, Gallelli L, Tolotta GA, Loiacono D, De Sarro G. Open, uncontrolled, nonrandomized, 9-month, off-label use of bupropion to treat fatigue in a single patient with multiple sclerosis. *Clin Ther.* 2010;32(12):2030-4.
17. Solaro C, Gamberini G, Masuccio FG. Depression in multiple sclerosis: Epidemiology, aetiology, diagnosis and treatment. *CNS Drugs.* 2018;32:117-33.
18. Silberstein SD, Holland S, Freitag F, Dodick DW, Argoff C, Ashman E. Evidence-based guideline update: pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology.* 2012;78:1337-45.
19. Jackson JL, Cogbill E, Santana-Davila R. A comparative effectiveness meta-analysis of drugs for the prophylaxis of migraine headache. *PLoS One.* 2015;10(7):e0130733.
20. Mohr DC, Hart SL, Fonareva I, Tasch ES. Treatment of depression for patients with multiple sclerosis in neurology clinics. *Mult Scler.* 2006;12(2):204-8.
21. De Sousa EA, Albert RH, Kalman B. Cognitive impairments in multiple sclerosis: A review. *Am J Alzheimer's Dis Other Dementias.* 2002;17:23-9.
22. Álamo C, García-García P, Lopez-Muñoz F, Zaragoza C. Tianeptine, an atypical pharmacological approach to depression. *Rev Psiquiatr Salud Mental.* 2019;12:170-86.
23. Barone P, Santangelo G, Morgante L, Onofri M, Meco G, Abbuzzese 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(8):1184-91.
24. García-Alberca JM. Efectos del tratamiento antidepresivo en la cognición de pacientes con enfermedad de Alzheimer. *Kranion.* 2023;18:27-33.
25. Hackett ML, Anderson CS. Frequency, management, and predictors of abnormal mood after stroke: the Auckland Regional Community Stroke (ARCS) study, 2002 to 2003. *Stroke.* 2006;37:2123-28.
26. Ayerbe L, Ayis S, Wolfe CDA, Rudd AG. Natural history, predictors and outcomes of depression after stroke: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry.* 2013;202:14-21.
27. Jorgensen TSH, Wium-Andersen IK, Wium-Andersen MK. Incidence of depression after stroke, and associated risk factors and mortality outcomes, in a large cohort of danish patients. *JAMA Psychiat.* 2016;73:1032-40.
28. Loubinoux I, Kronenberg G, Endres M. Post-stroke depression: mechanisms, translation and therapy. *J Cell Mol Med.* 2012;16(9):1961-9.
29. Quaranta D, Marra C, Gainotti G. Post-stroke depression: main phenomenological clusters and their relationships with clinical measures. *Behav Neurol.* 2012;25(4):303-12.
30. Mitchell AJ, Sheth B, Gill J. Prevalence and predictors of post-stroke mood disorders: a meta-analysis and meta-regression of depression, anxiety and adjustment disorder. *Gen Hosp Psychiatry.* 2017;47:48-60.
31. Gillen R, Tennen H, McKee TE, Gernert-Dott P, Affleck G. Depressive symptoms and history of depression predict rehabilitation efficiency in stroke patients. *Arch Phys Med Rehabil.* 2001;82:1645-9.
32. Cai W, Mueller C, Li Y, Shen W, Stewart R. Post stroke depression and risk of stroke recurrence and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev.* 2019;50:102-9.
33. Salter K, Andrew McClure J, Mahon H, Foley N, Teasell R. Adherence to Canadian Best Practice Recommendations for Stroke Care: Assessment and Management of Post-stroke Depression in an Ontario Rehabilitation Facility. *Top Stroke Rehabil.* 2012;19:132-40.
34. Mortensen JK, Andersen G. Pharmacological management of post-stroke depression: an update of the evidence and clinical guidance. *Expert Opin Pharmacother.* 2021;22:1157-66.
35. Medeiros GC, Roy D, Kontos N, Beach SR. Post-stroke depression: a 2020 updated review. *Gen Hosp Psychiatry.* 2020;66:70-80.
36. El Husseini N, Goldstein LB, Peterson ED, Zhao X, Pan W, Olson DM, et al. Depression and antidepressant use after stroke and transient ischemic attack. *Stroke.* 2012;43:1609-16.
37. Eriksson M, Asplund K, Glader E, Norrving B, Stegmäry B, Terént A, et al. Self-reported depression and use of antidepressants after stroke: a National survey. *Stroke.* 2004;35:936-41.
38. Bhattacharjee S, Axon DR, Goldstone L, Lee JK. Patterns and predictors of depression treatment among stroke survivors with depression in ambulatory settings in the United States. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2018;27:563-7.
39. Ladwig S, Werheid K. Determinants of antidepressant treatment and outpatient rehabilitation within the first year after stroke. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2022;35:135-44.
40. Ladwig S, Zhou Z, Xu Y, Wang X, Chow CK, Werheid K, et al. Comparison of treatment rates of depression after stroke versus myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis of observational data. *Psychosomatic Medicine.* 2018;80:754-63.
41. Paul SL, Dewey HM, Sturm JW, Macdonell RAL, Thrift AG. Prevalence of depression and use of antidepressant medication at 5-years poststroke in the North East Melbourne Stroke Incidence Study. *Stroke.* 2006;37:2854-5.
42. Chausson N, Olindo S, Cabre P, Saint-Vil M, Smadja D. Five-year outcome of a stroke cohort in Martinique, French West Indies: Etude Réalisée en Martinique et Centrée sur l'Incidence des Accidents vasculaires cérébraux, Part 2. *Stroke.* 2010;41:594-9.
43. Chollet F, Tardy J, Albucher J-F. Fluoxetine for motor recovery after acute ischaemic stroke (flame): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2011;10:123-30.
44. Hankey GJ, Hackett ML, Almeida OP, Flicker L, Mead GE, Dennis MS, et al. Safety and efficacy of fluoxetine on functional outcome after acute stroke (AFFINITY): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2020;19:651-60.
45. McCann SK, Irvine C, Mead GE. Efficacy of antidepressants in animal models of ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Stroke.* 2014;45:3055-63.
46. Schmidt HD, Duman RS. The role of neurotrophic factors in adult hippocampal neurogenesis, antidepressant treatments and animal models of depressive-like behavior. *Behav Pharmacol.* 2007;18:391-418.
47. Aceri M, Robol E, Fiaschi A. A double blind placebo RCT to investigate the effects of serotonergic modulation on brain excitability and motor recovery in stroke patients. *J Neurol.* 2009;256:1152-8.
48. Siepmann T, Penzlin AI, Kepplinger J. Selective serotonin reuptake inhibitors to improve outcome in acute ischemic stroke: possible mechanisms and clinical evidence. *Brain Behav.* 2015;5:e00373.
49. Legg LA, Tilney R, Hsieh C-F. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for stroke recovery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;2019(11):CD009286.
50. FOCUS Trial Collaboration. Effects of fluoxetine on functional outcomes after acute stroke (focus): a pragmatic, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet.* 2019;393:265-74.
51. Graham C, Lewis S, Forbes J. The FOCUS, AFFINITY and EFFECTS trials studying the effect(s) of fluoxetine in patients with a recent stroke: statistical and health economic analysis plan for the trials and for the individual patient data meta-analysis. *Trials.* 2017;18:627.
52. Carod-Artal FJ. Depresión postictus (ii). Diagnóstico diferencial, complicaciones y tratamiento. *Rev Neurol.* 2006;42:238-44.
53. Reijnders JS, Ehrt U, Weber WE, Aarsland D, Leentjens AF. A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2008;23(2):183-9.
54. Barone P, Antonini A, Colosimo C, Marconi R, Morgante L, Avarello TP, et al. The PRIAMO study: a multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2009;24(11):1641-9.
55. Quelhas R, Costa M. Anxiety, depression, and quality of life in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2009;21(4):413-9.
56. Hughes TA, Ross HF, Mindham RH, Spokes EG. Mortality in Parkinson's disease and its association with dementia and depression. *Acta Neurol Scand.* 2004;110(2):118-23.
57. Müller B, Assmus J, Herlofson K, Larsen JP, Tysnes OB. Importance of motor vs. non-motor symptoms for health-related quality of life in early Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2013;9(11):1027-32.
58. Starkstein SE, Mayberg HS, Leiguarda R, Preziosi TJ, Robinson RG. A prospective longitudinal study of depression, cognitive decline, and physical impairments in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1992;55(5):377-82.
59. Pontone GM, Bakker CC, Chen S. The longitudinal impact of depression on disability in Parkinson disease. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2016;31(5):458-65.
60. Pellicano C, Benincasa D, Pisani V, Buttarelli FR, Giovannelli M, Pontieri FE. Prodromal non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2007;3(1):45-152.
61. Shulman LM, Taback RL, Rabinstein AA, Weiner WJ. Nonrecognition of depression and other non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2002;8(3):193-7.

62. Pachana NA, Egan SJ, Laidlaw K, Dissanayaka N, Byrne GJ, Brockman S, et al. Clinical issues in the treatment of anxiety and depression in older adults with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2013;28(14):1930-4.
63. Menza M, Dobkin RD, Marin H, Mark MH, Gara M, Buyske S, et al. The impact of treatment of depression on quality of life, disability and relapse in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2009;24(9):1325-32.
64. Seppi K, Chaudhuri KR, Coelho M. Update on treatments for nonmotor symptoms of Parkinson's disease-an evidence-based medicine review. *Mov Disord.* 2019;34(2):180-98.
65. Goodarzi Z, Mele B, Guo S. Guidelines for dementia or Parkinson's disease with depression or anxiety: a systematic review. *BMC Neurology.* 2016;16(1):244.
66. Zhuo C, Xue R, Luo L, Ji F, Tian H, Qu H, et al. Efficacy of antidepressive medication for depression in Parkinson disease: a network meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(22):e6698.
67. Dobkin RD, Menza M, Bienfait KL, Gara M, Marin H, Mark MH, et al. Depression in Parkinson's disease: symptom improvement and residual symptoms after acute pharmacologic management. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2011;19(3):222-9.
68. Jimenez-Jimenez FJ, Tejeiro J, Martinez-Junquera G, Cabrera-Valdivia F, Alarcon J, Garcia-Alberca E. Parkinsonism exacerbated by paroxetine. *Neurology.* 1994; 44(12):2406.
69. Leo RJ. Movement disorders associated with the serotonin selective reuptake inhibitors. *J Clin Psychiatry.* 1996;57(10):449-54.
70. Hawthorne JM, Caley CF. Extrapyramidal reactions associated with serotonergic antidepressants. *Ann Pharmacother.* 2015;49:1136-52.
71. Mills KA, Green C, DeZube R, Goodson C, Karmarkar T, Pontone G. Efficacy and tolerability of antidepressants in Parkinson's disease: A systematic review and network meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2018;33(4):642-51.
72. Borgohain R, Szasz J, Stanzione P. Randomized trial of safinamide add-on to levodopa in Parkinson's disease with motor fluctuations. *Mov Disord.* 2014; 29(2):229-37.
73. Peña E, Mata M, López-Manzanares L, Kurtis M, Eimil M, Martínez-Castrillo JC, et al. Antidepressants in Parkinson's disease. Recommendations by the movement disorder study group of the Neurological Association of Madrid. *Neurología (Engl Ed).* 2016 Mar 19;S0213-4853(16)00055-4. doi: 10.1016/j.nrl.2016.02.002. Online ahead of print.
74. Anderson IM. Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants: a meta-analysis of efficacy and tolerability. *J Affect Disord.* 2000;58(1):19-36.
75. Peveler R, Kendrick T, Buxton M, Longworth L, Baldwin D, Moore M, et al. A randomised controlled trial to compare the cost-effectiveness of tricyclic antidepressants, selective serotonin reuptake inhibitors and lofepramine. *Health Technol Assess.* 2005;9(16):1-134.
76. Starkstein SE, Brockman S. Management of depression in Parkinson's disease: a systematic review. *Mov Disord Clin Pract.* 2017;4(4):470-7.
77. Hagemeyer K, Brück W, Kuhlmann T. Multiple sclerosis-remyelination failure as a cause of disease progression. *Histol Histopathol.* 2012;27(3):277-87.
78. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet.* 2008;372(9648):1502-17.
79. Brown RF, Tennant CC, Dunn SM, Pollard JD. A review of stress-relapse interactions in multiple sclerosis: Important features and stress-mediating and -moderating variables. *Mult Scler.* 2005;11:477-84.
80. Patten SB, Beck CA, Williams JVA, Barbui C, Metz LM. Major depression in multiple sclerosis: a population-based perspective. *Neurology.* 2003;61:1524-7.
81. Vattakatuchery JJ, Rickards H, Cavanna AE. Pathogenic mechanisms of depression in multiple sclerosis. *J Neuropsychiatr Clin Neurosci.* 2011;23(3):261-76.
82. Chwastiak L, Ehde DM, Gibbons LE, Sullivan M, Bowen JD, Kraft GH. Depressive symptoms and severity of illness in multiple sclerosis: Epidemiologic study of a large community sample. *Am J Psychiatry.* 2002;159(11):1862-8.
83. Marrie RA, Reingold S, Cohen J, Stuve O, Trojano M, Sorensen PS, et al. The incidence and prevalence of psychiatric disorders in multiple sclerosis: A systematic review. *Multiple Sclerosis J.* 2015;21:305-17.
84. Berrigan LI, Fisk JD, Patten SB, Tremlett H, Wolfson C, Warren S, et al. Health-related quality of life in multiple sclerosis: Direct and indirect effects of comorbidity. *Neurology.* 2016;86(15):1417-24.
85. Bronnum-Hansen H, Stenager E, Nylev Stenager E. Suicide among Danes with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* 2005;76(10):1457-9.
86. Siegert RJ, Abernethy DA. Depression in multiple sclerosis: a review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005;76(4):469-75.
87. Raissi A, Bulloch AGM, Fiest KM, McDonald K, Jetté N, Patten SB. Exploration of undertreatment and patterns of treatment of depression in multiple sclerosis. *Int J MS Care.* 2015;17(6):292-300.
88. Fiest KM, Walker JR, Bernstein CN, Graff LA, Zarychanski R, Abou-Setta AM, et al. Systematic review and meta-analysis of interventions for depression and anxiety in persons with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Related Disord.* 2016;5:12-26.
89. Mitsonis CI, Zervas IM, Potagas CM, Mitropoulos PA, Dimopoulos NP, Sfagos CA, et al. Effects of escitalopram on stress-related relapses in women with multiple sclerosis: An open-label, randomized, controlled, one-year follow-up study. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2010;20(2):123-31.
90. McIntyre RS, Lophaven S, Olsen CK. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of vortioxetine on cognitive function in depressed adults. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2014;17(10):1557-67.
91. 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. *Multiple Sclerosis Related Disord.* 2017;18:177-80.
92. Lipton RB, Stewart WF, Diamond S, Diamond ML, Reed M. Prevalence and burden of migraine in the United States: data from the American Migraine Study II. *Headache.* 2001;41:646-57.
93. Henry P, Auray JP, Gaudin AF, Dartigues JF, Duru G, Lantéri-Minet M, et al. Prevalence and clinical characteristics of migraine in France. *Neurology.* 2002;59:232-7.
94. American Headache Society. The American Headache Society position statement on integrating new migraine treatments into clinical practice. *Headache.* 2019; 59:1-18.
95. Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, Freitag F, Reed ML, Stewart WF; AMPP Advisory Group. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology.* 2007;68:343-9.
96. Lipton RB, Silberstein S. Migraine headache: diagnosis and current and emerging preventive treatments. *Prim Care Companion CNS Disord.* 2018;20(Suppl. E1): li17059sulc
97. Segelcke D, Messlinger K. Putative role of 5-HT2B receptors in migraine pathophysiology. *Cephalgia.* 2017;37:365-71.
98. Hamel E. Serotonin and migraine: biology and clinical implications. *Cephalgia.* 2007;27:1293-300.
99. Rufo-Campos M. Fisiopatología de la migraña. *Rev Neurol Clin.* 2001;2:263-71.
100. Lance JW, Curran DA. Treatment of chronic tension headache. *Lancet.* 1964;1: 1236-9.
101. Punay NC, Couch JR. Antidepressants in the treatment of migraine headache. *Curr Pain Headache Rep.* 2003;7:51-4.
102. Silberstein SD. Migraine: preventive treatment. *Curr Med Res Opin.* 2001;17(Suppl 1):S87-S93.
103. Bank J. A comparative study of amitriptyline and fluvoxamine in migraine prophylaxis. *Headache.* 1994;34:476-8.
104. Jackson JL, Shimeall W, Sessums L. Tricyclic antidepressants and headaches: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2010;341:c522.
105. Xu XM, Liu Y, Dong MX, Zou DZ, Wei YD. Tricyclic antidepressants for preventing migraine in adults. *Medicine.* 2017; 96:22(e6989).
106. Santos-Lasaosa S, Pozo-Rosich P, editores. *Manual de Práctica clínica en Cefaleas. Recomendaciones Diagnóstico-Terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología*. 2020. Ediciones SEN; 2020.