



Capítulo 43/94

Tratado de psiquiatría clínica
Massachusetts General Hospital
2017 - 2018

ANTIDEPRESIVOS

Trabajamos para su tranquilidad...

Antidepresivos

Maurizio Fava, MD

George I. Papakostas, MD

Puntos clave

- El mecanismo de acción inmediato de los antidepresivos modernos («efectos inmediatos») implica la influencia en la función de uno o más sistemas de neurotransmisores de la monoamina (serotonina, noradrenalina o dopamina).
- Se ha comprobado que la influencia de la función monoaminérgica produce varios cambios en los sistemas de segundos mensajeros y expresión/regulación génica («efectos descendentes»).
- Los «efectos descendentes» pueden explicar el retraso en el inicio de la respuesta a los antidepresivos observado en todos los fármacos actuales (la mayoría de los pacientes mejoran después de al menos 3 semanas de tratamiento).
- En su mayor parte, todos los antidepresivos actuales tienen la misma eficacia en el tratamiento del trastorno de depresión mayor.
- Existen notables diferencias en la tolerabilidad y la seguridad relativas de los antidepresivos actuales.

Perspectiva general

Se han desarrollado un gran número de compuestos para tratar la depresión. Tradicionalmente, estos compuestos se han llamado «antidepresivos», aun cuando en su mayor parte son eficaces también en el tratamiento de diversos trastornos de ansiedad (como la angustia y el trastorno obsesivo-compulsivo [TOC]) y otras afecciones ([cuadro 43-1](#)). Los precursores de dos de las principales familias de antidepresivos actuales, los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) y los antidepresivos tricíclicos (ATC), se descubrieron por casualidad en los años cincuenta.

Cuadro 43-1 Posibles indicaciones para los antidepresivos

- Trastorno de depresión mayor y otros trastornos depresivos unipolares
- Depresión bipolar
- Trastorno de angustia
- Trastorno de ansiedad social
- Trastorno de ansiedad generalizado
- Trastorno de estrés postraumático
- Trastorno obsesivo-compulsivo (p. ej., clomipramina e ISRS)
- Depresión con rasgos psicóticos (en combinación con un antipsicótico)
- Bulimia nerviosa
- Dolor neuropático (fármacos tricíclicos e IRSN)
- Insomnio (p. ej., trazodona, amitriptilina)
- Enuresis (imipramina como el mejor estudiado)

- Depresión atípica (p. ej., inhibidores de la monoaminoxidasa)
 - Trastorno por déficit de atención con hiperactividad (p. ej., desipramina, bupropión)
-

IRSN, inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina; ISRS, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

En concreto, se observó primero que la administración de iproniacida, un antimicobacteriano, tenía efectos antidepresivos en pacientes con depresión aquejados de tuberculosis.¹ Poco después se descubrió que la iproniacida inhibía la MAO, que interviene en el catabolismo de la serotonina, la noradrenalina y la dopamina.

En paralelo, la imipramina fue desarrollada inicialmente como un antihistamínico, pero Kuhn² descubrió que de unos 500 pacientes tratados con imipramina con diversos trastornos psiquiátricos, solo los que padecían depresión endógena con retraso mental y motor mostraron una mejoría apreciable durante 1 a 6 semanas de tratamiento diario con imipramina. También se descubrió que este compuesto inhibía la recaptación de serotonina y noradrenalina.^{3,4} Así pues, fue el descubrimiento de los efectos antidepresivos de la iproniacida y la imipramina el que llevó al desarrollo de los IMAO y los ATC, y este descubrimiento fue fundamental en la formulación de la teoría de la depresión de las monoaminas. A su vez, en la estela de esta teoría, el posterior desarrollo de compuestos selectivos para la recaptación de serotonina o noradrenalina, o ambas, fue diseñado, no accidental. En consecuencia, en las últimas décadas, las alteraciones químicas de estos primeros ejemplos han derivado en la creación de una amplia variedad de antidepresivos basados en monoaminas con distintos mecanismos de acción. Los antidepresivos conforman un grupo heterogéneo de compuestos que tradicionalmente se han subdividido en grandes grupos de acuerdo con su estructura química o, más habitualmente, según sus efectos en los sistemas de neurotransmisores de la monoamina: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS); ATC y antidepresivos cíclicos relacionados (es decir, amoxapina y maprotilina); IMAO; inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN); inhibidores de la recaptación de noradrenalina (IRN); inhibidores de la recaptación de noradrenalina y dopamina (IRND), y antagonistas/agonistas de receptores de la serotonina y antagonistas receptores α_2 -adrenérgicos. Debido a su solapamiento, los mecanismos de acción y las indicaciones de uso de los antidepresivos se exponen de forma conjunta, aunque se ofrecen apartados independientes en lo relativo a su método de administración y sus efectos secundarios.

Mecanismo de acción

Los mecanismos exactos por los cuales los antidepresivos ejercen sus efectos terapéuticos aún se desconocen, aunque se sabe bastante de sus acciones inmediatas en el sistema nervioso. Todos los antidepresivos comercializados en la actualidad interactúan con sistemas de neurotransmisores de la monoamina en el encéfalo, sobre todo los sistemas de la noradrenalina y la serotonina, y en menor medida el sistema de la dopamina. Esencialmente, todos los antidepresivos comercializados actualmente tienen como sus dianas moleculares componentes de las sinapsis de las monoaminas, entre ellos transportadores de la recaptación (que terminan la acción de la noradrenalina, la serotonina o la dopamina en sinapsis),

receptores de la monoamina o enzimas que sirven para metabolizar las monoaminas. Lo que aún se desconoce es el modo en que estas interacciones iniciales producen una respuesta terapéutica.⁵ La búsqueda de acontecimientos moleculares que convierten la función alterada de los neurotransmisores de monoamina en el alivio de los síntomas depresivos centra en la actualidad numerosos esfuerzos de investigación.

Dado que los ATC y los IMAO fueron los primeros antidepresivos que se descubrieron y utilizaron, en un principio se interpretó que los antidepresivos actúan a través del incremento de la neurotransmisión noradrenérgica o serotoninérgica, lo que compensaba la postulación de un estado de relativa «deficiencia» de monoamina. Sin embargo, esta sencilla teoría no podía explicar totalmente la acción de los antidepresivos por diversos motivos. El más importante de ellos tiene que ver con la ausencia de evidencias convincentes acerca de que la depresión se caracteriza por un estado de neurotransmisión de la monoamina inadecuada o «deficiente». De hecho, los resultados de estudios dirigidos a comprobar la hipótesis del agotamiento de la monoamina en la depresión han producido resultados no concordantes.⁵ Por otra parte, el bloqueo de la recaptación de la monoamina o de la inhibición de la degradación de la monoamina tiene lugar rápidamente (en un lapso de horas) después de la administración, respectivamente, del inhibidor de la recaptación de la monoamina o del IMAO. Sin embargo, es poco probable que el tratamiento con antidepresivos durante menos de 2 semanas produzca un alivio importante de la depresión; se ha observado y se ha comunicado de forma continuada que para que la depresión remita a menudo son necesarias 4 semanas de tratamiento o más. Estas consideraciones han llevado a la idea de que la inhibición de la recaptación de la monoamina o la inhibición de la MAO mediante antidepresivos constituye un acontecimiento iniciador. Las verdaderas acciones terapéuticas de los antidepresivos proceden, sin embargo, de respuestas adaptativas más lentas en las neuronas a estas perturbaciones bioquímicas iniciales («efectos descendentes»)⁶ Aunque las investigaciones dirigidas a comprender las acciones terapéuticas de los antidepresivos han estado llenas de dificultades, los estudios sobre los receptores han tenido utilidad para comprender y predecir algunos de los efectos secundarios de los antidepresivos actuales. Por ejemplo, la afinidad de unión de los antidepresivos en los receptores colinérgicos muscarínicos discurre generalmente en paralelo con la prevalencia de determinados efectos secundarios durante el tratamiento (p. ej., sequedad de boca, estreñimiento, dificultad para iniciar la micción, problemas de concentración). De forma similar, parece más probable que el tratamiento con fármacos que tienen altas afinidades por los receptores de histamina H₁ (p. ej., doxepina y amitriptilina) produzca sedación y aumento del apetito. Esta información es muy útil para los clínicos y los pacientes cuando toman decisiones acerca del tratamiento o para los investigadores en su intento por desarrollar nuevos antidepresivos.

La arquitectura de los sistemas de neurotransmisores de la monoamina en el sistema nervioso central (SNC) se basa en la síntesis del neurotransmisor en un número restringido de núcleos en el tronco del encéfalo, con neuronas que se proyectan ampliamente por todo el encéfalo y, para la noradrenalina y la serotonina, también en la médula espinal.⁵ La noradrenalina se sintetiza en una serie de núcleos en la médula y la protuberancia, de los cuales el de mayor tamaño es el núcleo del locus cerúleo. La serotonina se sintetiza en los núcleos del rafe del tronco del encéfalo. La dopamina se sintetiza en la sustancia negra y en el área tegmentaria ventral del mesencéfalo. A través de extensas redes de proyección, estos neurotransmisores influyen en un gran número de neuronas diana en la corteza cerebral, el prosencéfalo basal, el estriado, el sistema límbico y el tronco del encéfalo, donde interaccionan con múltiples

tipos de receptores para regular la excitación, la vigilancia, la atención, el procesamiento sensorial, las emociones y la cognición (incluida la memoria).⁷

La noradrenalina, la serotonina y la dopamina se eliminan de las sinapsis después de la liberación por recaptación, principalmente en las neuronas presinápticas.⁵ Este mecanismo de terminación de la acción de los neurotransmisores está mediado por proteínas transportadoras específicas de la recaptación de noradrenalina, serotonina y dopamina. Después de la recaptación, la noradrenalina, la serotonina y la dopamina se vuelven a cargar en vesículas para su posterior liberación o se descomponen por la acción de la MAO. Esta sustancia está presente en dos formas (MAO_A y MAO_B), que se diferencian en sus preferencias por el sustrato, las especificidades de los inhibidores, la expresión tisular y la distribución celular. La MAO_A oxida preferentemente la serotonina y es inactivada de forma irreversible por bajas concentraciones de la clorgilina, un inhibidor acetilénico. La MAO_B oxida sobre todo la feniletilamina y la bencilamina y es inactivada irreversiblemente por bajas concentraciones de pargilina y deprenilo.⁵ La dopamina, la tiramina y la triptamina son sustratos para las dos formas de MAO. Las catecolaminas se descomponen también por la catecol O-metiltransferasa (COMT), una enzima que actúa extracelularmente.

La clasificación de los antidepresivos tal vez se ha centrado de forma restringida en la farmacología sináptica (es decir, «efectos inmediatos») y no ha tenido en cuenta los cambios moleculares y celulares en la función nerviosa que son desencadenados por la administración crónica de estos fármacos.⁵ Por ejemplo, se ha postulado que los cambios en la transducción de señales posreceptor pueden explicar la característica antes mencionada de retraso en el tiempo entre la administración del fármaco y la resolución que induce el episodio depresivo. De hecho, los estudios han demostrado que después de un tratamiento crónico con antidepresivos en modelos animales se ha producido neurogenia hipocámpica.⁸ En paralelo, en casi todos los antidepresivos se ha descrito la rápida activación del receptor de neurotrofina TrkB y señalización de PLC γ -1, un posible mecanismo por el cual puede tener lugar el proceso de neurogenia neuronal observado tras la administración crónica de antidepresivos.⁹ Alternativamente, podría postularse que esta fase de retardo en la acción de los antidepresivos podría estar relacionada con una reorganización de las redes neuronales, postulada como una posible «vía común final» para que se produzcan los efectos antidepresivos.⁵ No obstante, se necesitan urgentemente investigaciones adicionales para comprender los efectos específicos de los antidepresivos y el concepto de la enfermedad y la recuperación de la depresión.

Mecanismo de acción de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

En dosis terapéuticamente relevantes, los ISRS muestran efectos importantes sobre todo en la recaptación de serotonina en el encéfalo humano.¹⁰ Algunos ISRS parecen tener también efectos en otros transportadores de la monoamina, entre los cuales la sertralina muestra una inhibición moderada de la recaptación de dopamina, y la paroxetina y la fluoxetina provocan una inhibición también modesta de la recaptación de noradrenalina.¹⁰ Por otra parte, la fluoxetina, sobre todo el isómero R, posee una ligera actividad agonista de 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C}. Se han descrito también efectos no monoaminérgicos para algunos de los ISRS, lo que incluye efectos moderados y selectivos en la expresión y edición de los receptores de glutamato.¹¹ Los ISRS tienen una afinidad mínima o nula por los receptores muscarínicos

colinérgicos, histaminérgicos y adrenérgicos, con la excepción de la paroxetina (que es un débil antagonista de los receptores colinérgicos), el citalopram (un antagonista débil del receptor de la histamina H₁) y la sertralina (con afinidad débil por los receptores α_1).¹⁰ En conjunto, la afinidad de estos fármacos por tales receptores específicos es inferior a la de los ATC, lo que deriva en un perfil de efectos secundarios más leve. De forma similar, la ausencia de una acción significativa para el resto de ISRS en estos receptores también contribuye, según se cree, al suave perfil de efectos secundarios de estos fármacos en comparación con los ATC.

Mecanismo de acción de los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina

A diferencia de los ATC, los IRSN inhiben la recaptación de serotonina de forma más potente que la recaptación de noradrenalina.¹⁰ De modo semejante a la mayor parte de los ISRS, los IRSN tienen una afinidad mínima o nula por los receptores muscarínicos colinérgicos, histaminérgicos y adrenérgicos.¹⁰ Es interesante saber que la administración de estos fármacos ha demostrado capacidad para prevenir una disminución en la proliferación celular y en la expresión de factor neurotrópico derivado del encéfalo (BDNF) en el hipocampo en ratas observado con estrés crónico, según un estudio que ofrece una perspectiva más profunda sobre los «efectos descendentes» de estos fármacos.¹² En paralelo, los estudios indican que el tratamiento crónico con el IRSN duloxetina no solo produce una acusada regulación ascendente del ARNm de BDNF y las proteínas, sino que además puede afectar a la redistribución subcelular de la neurotrofina, para mejorar potencialmente la plasticidad sináptica.¹³

Mecanismo de acción de los inhibidores de la recaptación de noradrenalina

En dosis terapéuticamente relevantes, los IRN tienen efectos importantes principalmente en la recaptación de noradrenalina, aunque el IRN atomoxetina es también un inhibidor débil de recaptación de serotonina.¹⁴ Los IRN parecen tener también diversas propiedades no monoaminérgicas. En concreto, el IRN reboxetina parece inhibir funcionalmente los receptores nicotínicos de la acetilcolina (ACh).¹⁵ Por otra parte, en ratas se ha demostrado que la atomoxetina aumenta las concentraciones extracelulares in vivo de la ACh en las regiones cerebrales corticales, pero no en las subcorticales, con un mecanismo que depende de la activación de los receptores de noradrenalina α_1 y/o dopamina D₁.¹⁶ Por otra parte, el principal metabolito humano de la atomoxetina (4-hidroxiatomoxetina) es una agonista parcial del receptor κ -opioide.¹⁷ Finalmente, se ha descubierto también que la reboxetina es el antidepresivo que afecta a los receptores del glutamato (GluR), con un descenso de la expresión de GluR3.¹¹

Mecanismo de acción de los agonistas/antagonistas de los receptores de la serotonina

La trazodona y la nefazodona son IRSN relativamente débiles, y bloquean principalmente los receptores de serotonina 5-HT_{2A} (en algunos casos, también con propiedades de agonistas parciales).¹⁸⁻²¹ Asimismo, comparten un metabolito, la m-clorofenilpiperacina (mCPP), que

actúa como un agonista de la serotonina 5-HT_{2C} y parece capaz de liberar la serotonina presinápticamente.²² La trazodona también parece estimular los receptores de opioides μ_1 y μ_2 ²³ y es un poderoso agonista de los receptores de serotonina 5-HT_{2C}, que, cuando se activan,^{24,25} pueden inhibir la elevación del monofosfato de guanosina (GMP) cíclico inducido por el N-metil-D-aspartato (NMDA). Dado que la trazodona es también un inhibidor débil de la recaptación de serotonina, el efecto global de la trazodona parece ser un incremento en los valores extracelulares de la serotonina en el encéfalo.²⁶ Este efecto explica el hecho de que el tratamiento con trazodona se ha asociado con la aparición de un síndrome serotoninérgico.²⁷ La trazodona y (aunque en menor grado) la nefazodona son potentes bloqueantes del receptor α_1 -adrenérgico.

La agomelatina, disponible en Europa como un antidepresivo, es un antagonista selectivo de 5-HT_{2C} y actúa como un agonista receptor de la melatonina MT₁ y MT₂. Las propiedades de antagonismo de 5-HT_{2C} de la agomelatina son responsables, según se cree, de los incrementos en la actividad frontocortical dopaminérgica y adrenérgica en los animales durante la administración de agomelatina.²⁸

La bupiriona y la gepirona actúan como agonistas plenos en los autorreceptores de serotonina 5-HT_{1A} y, en general, aunque no exclusivamente, son agonistas parciales en receptores postsinápticos de la serotonina 5-HT_{1A}.²⁹ Ni la bupiriona ni la gepirona han recibido aprobación para tratar la depresión, pero la bupiriona ha sido aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento de la ansiedad. La bupiriona y la gepirona muestran una débil afinidad por el adrenergico receptor α_1 , pero tienen una eficacia notable y selectiva por él, que se expresó de forma dependiente del tejido y de la especie.³⁰ La bupiriona muestra también unión con alta afinidad por los receptores humanos recombinantes D₃ y D₄ (~98 y ~29 nm, respectivamente).³¹ Según se cree, la bupiriona y la gepirona producen excitación de la activación celular noradrenérgica,³² con lo que antagonizan principalmente los autorreceptores de dopamina D₂ inhibidores presinápticos en las neuronas dopaminérgicas.³³ La bupiriona posee también potentes propiedades antagonistas de adrenergico receptores α_2 por medio de su metabolito principal, 1-(2-pirimidinil)-piperacina.^{34,35} La vilazodona es un agonista parcial del receptor de la serotonina 5-HT_{1A} y un ISRS que induce valores máximos de serotonina que son similares en la corteza medial y lateral y multiplican hasta por seis los inducidos por los ISRS probados en paralelo, cuando se miden los valores de la serotonina en dos subregiones de la corteza prefrontal de ratas mediante microdiálisis.³⁶ Aparentemente, el efecto neto de la vilazodona en los autorreceptores 5-HT_{1A} reguladores de la liberación es inhibitorio, lo que conduce a una producción de serotonina acusadamente incrementada.

La vortioxetina es un antidepresivo aprobado recientemente con actividad multimodal que actúa como un agonista del receptor de la serotonina 5-HT₃, 5-HT₇ y 5-HT_{1D}, agonista parcial del receptor de la serotonina 5-HT_{1B}, agonista del receptor de la serotonina 5-HT_{1A} e inhibidor del transportador de serotonina in vitro.³⁷ Se ha demostrado que la vortioxetina es capaz de incrementar la serotonina, la dopamina y la noradrenalina extracelulares en la corteza prefrontal medial y el hipocampo ventral,³⁸ y de incrementar significativamente la proliferación y la supervivencia celulares, así como estimular la maduración de células de gránulos inmaduros en la zona subgranular de la circunvolución dentada del hipocampo después de 21 días de tratamiento.³⁷

Mecanismo de acción de los inhibidores de la recaptación de noradrenalina y dopamina

Los IRND bloquean principalmente la recaptación de dopamina y noradrenalina, y tienen una afinidad mínima o nula por los receptores presinápticos o postsinápticos de la monoamina. El mecanismo de acción del bupropión no se ha determinado completamente, aunque al parecer bloquea principalmente la recaptación de dopamina y noradrenalina.³⁹ Se ha demostrado que el bupropión y sus metabolitos tienen capacidad para inhibir la captación estriatal del transportador selectivo de la dopamina (DAT)-radioligando de unión (11)C- β -CIT-FE in vivo,⁴⁰ así como una ligera afinidad por el transportador de la noradrenalina,⁴¹ aunque algunos investigadores han sostenido que el efecto del bupropión en la noradrenalina tiene lugar principalmente a través de un aumento en la liberación presináptica de la noradrenalina.⁴² Con independencia de cuál sea el mecanismo exacto, parece que el efecto global del bupropión es un aumento dependiente de la dosis en las concentraciones de la dopamina y la noradrenalina extracelulares del encéfalo.⁴³ Parece también que el bupropión actúa como un antagonista en los receptores nicotínicos de la ACh $\alpha_3\beta_2$ y $\alpha_3\beta_4$ en el estriado y el hipocampo de las ratas, respectivamente, a través del mismo intervalo de concentración que inhibe la función del DAT y del transportador de la noradrenalina (NET).⁴⁴

Mecanismo de acción de los antagonistas del receptor α_2 -adrenérgico

Los antagonistas del receptor α_2 -adrenérgico (p. ej., mirtazapina y mianserina) parecen mejorar la liberación de serotonina y noradrenalina al bloquear los receptores auto- y hetero- α_2 .⁴⁵ Dado que la mirtazapina parece ser también un bloqueante de los receptores de la serotonina 5-HT₂ y 5-HT₃, según se cree potencia la liberación de noradrenalina y también la transmisión serotoninérgica mediada por 5-HT_{1A}.⁴⁶ La mirtazapina fue el primer antagonista del receptor α_2 -adrenérgico aprobado por la FDA para la depresión. También es un potente antagonista del receptor histaminérgico de H₁.¹⁰ Asimismo, la mianserina, un antagonista del receptor α_2 -noradrenérgico y un antagonista de la serotonina 5-HT₂, está disponible en Europa y no ha sido aprobado por la FDA.

Mecanismo de acción de los antidepresivos tricíclicos

Los ATC, así referidos porque comparten una estructura química con dos anillos bencénicos unidos, se han utilizado durante casi medio siglo para el tratamiento de la depresión. Con la excepción de la clomipramina, y a diferencia de los IRSN, los ATC inhiben la recaptación de noradrenalina con más potencia que la recaptación de serotonina. Estudios recientes han revelado también que cinco de los ATC se unen al dominio S1S2 de la subunidad GluR2 del receptor AMPA, lo que señala un efecto de los ATC en el sistema glutamatérgico.⁴⁷ Por otra parte, la doxepina, la amitriptilina y la nortriptilina inhiben también la captación de la glicina mediante el bloqueo del transportador de la glicina 1b (GLYT_{1b}) y el transportador de la glicina 2a (GLYT_{2a}) en una medida similar.⁴⁸ La amoxapina muestra una inhibición selectiva de GLYT_{2a} que se comporta como un inhibidor 10 veces más eficiente de esta isoforma que de GLYT_{1b}⁴⁸ y también es un antagonista del receptor de la dopamina D₂.⁴⁹ Es interesante saber que los datos in vitro indican que la trimipramina y la clomipramina tienen una afinidad comparable por el receptor de la dopamina D₂.⁵⁰ Los ATC, en grados diversos, son también

bloqueantes bastante potentes de los receptores de la histamina H₁, los receptores de la serotonina 5-HT₂, los receptores muscarínicos de la ACh y los receptores α₁-adrenérgicos.^{10,50}

Mecanismo de acción de los inhibidores de la monoaminoxidasa

Los IMAO actúan mediante la inhibición de la MAO, una enzima presente en la membrana externa de las mitocondrias, donde cataboliza (degrada) una serie de monoaminas, como la dopamina, la noradrenalina y la serotonina. En concreto, después de su recaptación desde la sinapsis en la neurona presináptica, la noradrenalina, la serotonina y la dopamina se cargan en vesículas para su posterior nueva liberación o son descompuestas por la MAO. La MAO está presente en dos formas (MAO_A y MAO_B), que difieren en su preferencia por el sustrato, las especificidades del inhibidor, la expresión tisular y la distribución celular. La MAO_A oxida preferentemente la serotonina y es inactivada de forma irreversible por bajas concentraciones del inhibidor acetilénico de la clorgilina. La MAO_B oxida preferentemente la feniletilamina y la bencilamina y es inactivada de forma irreversible por concentraciones bajas de pargilina y deprenilo. La dopamina y las aminas de la dieta (exógenas), la tiramina y la triptamina, son sustratos para las dos formas de MAO.⁵¹ En el aparato digestivo y en el hígado, la MAO cataboliza una serie de aminas presoras de la dieta (como la dopamina, la tiramina, la triptamina y la feniletilamina).⁵² Por este motivo, el consumo de determinados alimentos (que contienen altos valores de aminas de la dieta) a la vez que se toma un IMAO puede precipitar las crisis hipertensivas, caracterizadas por hipertensión, hiperpirexia, taquicardia, temblor y arritmias cardíacas.⁵³ Puede producirse la misma reacción durante la coadministración de dopaminérgicos e IMAO, mientras que la coadministración de los IMAO con otros antidepresivos que potencian la serotonina podría producir un síndrome serotoninérgico debido a concentraciones tóxicas de la serotonina en el SNC. El síndrome serotoninérgico se caracteriza por alteraciones en la cognición (p. ej., desorientación y confusión), la conducta (p. ej., agitación e inquietud), la función del sistema nervioso autónomo (p. ej., fiebre, escalofríos, diaforesis y diarrea) y la actividad neuromuscular (p. ej., ataxia, hiperreflexia y mioclonía).⁵⁴⁻⁵⁶ Dado que la actividad enzimática de la MAO requiere unos 14 días para su restauración completa, estos alimentos o medicaciones deben evitarse durante 2 semanas después de la suspensión de un IMAO irreversible («período de lavado del IMAO»). Los antidepresivos serotoninérgicos y dopaminérgicos suelen suspenderse 2 semanas antes del inicio de un IMAO, con la excepción de la fluoxetina, que debe interrumpirse con 5 semanas de antelación al poseer una semivida mucho más larga.

Los IMAO antiguos, como la fenelcina, la tranilcipromina (TCP) y la isocarboxacida, inhiben irreversiblemente la actividad enzimática de la MAO_A y la MAO_B, mientras que los nuevos son relativamente selectivos (la brofaromina y la moclobemida inhiben preferentemente la MAO_A; la selegilina oral inhibe selectivamente la MAO_B). Los inhibidores selectivos de la MAO_A reversibles se diseñan para reducir al mínimo el riesgo de crisis hipertensivas, y los pacientes con dosis convencionales de moclobemida no necesitan adherirse de forma estricta a una dieta pobre en tiramina, aunque, en dosis muy altas (p. ej., 900 mg/día de moclobemida), también tiene lugar la inhibición de MAO_B.⁵⁷ Todos los IMAO disponibles en EE. UU. son inhibidores irreversibles de la actividad de MAO_A y MAO_B.

Más recientemente se han revelado propiedades farmacológicas adicionales de los IMAO. Por ejemplo, los IMAO también parecen inhibir la unión de [3H] quinpirol, un agonista de

la dopamina con alta afinidad por los receptores D₂ y D₃.^{58,59} Para complicar aún más la farmacología de los IMAO, dos de los IMAO, la selegilina y la TCP, tienen metanfetamina y anfetamina como metabolitos.^{60,61} Por otra parte, la fenelcina eleva las concentraciones encefálicas del ácido γ -aminobutírico (GABA), y los metabolitos de la fenelcina todavía no identificados pueden ser responsables de este efecto.⁶¹ La R(-), pero no la S(+)-selegilina, parece inducir también la liberación de dopamina mediante modulación directa de los canales de potasio sensibles al ATP.⁶² Finalmente, se ha demostrado que la (+)-TCP es más potente que la (-)-TCP como inhibidor de la captación de 5-HT, mientras que se ha comprobado que la (-)-TCP es más potente que la (+)-TCP como inhibidor de la captación de dopamina y noradrenalina.⁶³

Aunque el riesgo de los síndromes serotoninérgicos puede ser menor que con los IMAO antiguos, y si bien varios estudios confirmaron la seguridad de combinar moclobemida con los ISRS,⁶⁴⁻⁶⁶ se han producido también diversos síndromes de la serotonina letales y no letales^{67,68} que afectan a la coadministración de la moclobemida y los ISRS.⁶⁹⁻⁷⁴ Por estos motivos, debería evitarse el empleo concomitante de moclobemida y serotoninérgicos. Por otra parte, la coingestión de moclobemida e ISRS en sobredosis puede producir la muerte, un hecho que ha de tenerse en cuenta en pacientes con riesgo de suicidio.⁷⁰

Usos clínicos de los antidepresivos

Desde la introducción de la fluoxetina, los ISRS y los IRSN se han convertido a menudo en el tratamiento farmacológico inicial más prescrito para el trastorno de depresión mayor (TDM). El éxito de estos nuevos fármacos para desplazar a los ATC como primera elección no se basa en diferencias establecidas en la eficacia, sino más bien en un perfil en general más favorable de efectos secundarios (como la ausencia de efectos secundarios anticolinérgicos y cardíacos, y un alto índice terapéutico, es decir, la proporción entre dosis letal y dosis terapéutica), combinado con la facilidad de administración. Por otra parte, con determinadas enfermedades concomitantes de la depresión (como el TOC), los ISRS ofrecen ventajas de eficacia con respecto a los ATC. No obstante, los ATC se mantienen como alternativas útiles para el tratamiento de algunos pacientes con depresión. En cambio, debido a su menor perfil de seguridad, los IMAO tradicionales constituyen una clase de fármacos reservados para pacientes en los que han fracasado otros tratamientos. Claramente, los nuevos antidepresivos (ISRS, IRSN, IRN, IRND y antagonistas de receptores de la serotonina) ofrecen importantes ventajas en seguridad o tolerabilidad con respecto a los ATC y los IMAO. El recientemente aprobado antagonista del receptor de la serotonina denominado vortioxetina puede ofrecer la ventaja añadida de unos claros efectos procognitivos.

Continuación y mantenimiento del tratamiento con antidepresivos

En un principio, con base en estudios con los ATC, se observó que los pacientes con trastornos depresivos unipolares tenían un alto riesgo de recidiva cuando se suspendía el tratamiento en las primeras 16 semanas. Por tanto, en las personas que responden al tratamiento, la mayoría de los expertos prefieren continuar con el tratamiento con antidepresivos durante al menos 6 meses después de conseguir la remisión. El valor de continuar con el tratamiento durante varios meses para prevenir recaídas en el episodio

original se ha establecido también prácticamente para todos los nuevos fármacos.⁷⁵ El riesgo de recidiva después de este período de continuación de 6 a 8 meses (es decir, el desarrollo de un nuevo episodio después de la recuperación del primero) es especialmente elevado en pacientes con una evolución crónica antes de la recuperación, síntomas residuales y múltiples episodios previos (tres o más).⁷⁶ Para estas personas no se conoce la duración óptima del tratamiento de mantenimiento, aunque se supone que es mucho más larga (medida en años). De hecho, según las investigaciones realizadas hasta la fecha, la eficacia profiláctica de un antidepresivo se ha observado durante hasta 5 años con un claro beneficio.⁷⁷ En contraste con las expectativas iniciales de que el tratamiento de mantenimiento podría ser eficaz en dosis inferiores a las necesarias para un tratamiento agudo, en la actualidad existe consenso acerca de que para una profilaxis eficaz es necesario un tratamiento con la dosis completa.⁷⁸ Aproximadamente del 20 al 30% de los pacientes tratados con las distintas clases de antidepresivos experimentarán un retorno de los síntomas depresivos pese a la continuación del tratamiento. En estos pacientes, el enfoque de primera línea consiste típicamente en aumentar la dosis del antidepresivo.⁷⁹

Riesgo de suicidio

A diferencia de los ISRS y otros fármacos nuevos, los IMAO, los ATC y los antidepresivos cíclicos relacionados (maprotilina y amoxapina) son potencialmente mortales en caso de sobredosis. Así pues, una minuciosa evaluación de la impulsividad y del riesgo de suicidio influye no solo en la decisión y en la necesidad de ingreso hospitalario de una persona con depresión, sino también en la elección del antidepresivo. Para pacientes muy impulsivos o con potencial de suicidio, los ISRS y los demás fármacos nuevos constituirían una mejor elección inicial que un compuesto cíclico o un IMAO. Los pacientes con riesgo elevado de suicidio que no toleran estos compuestos más seguros o no responden a ellos no deberían recibir cantidades elevadas o prescripciones rellenables de ATC o IMAO. En general, los pacientes que inician un tratamiento nuevo o que tienen un riesgo mayor que mínimo de suicidio, o bien presentan una relación terapéutica inestable, deberían recibir un suministro limitado de cualquier medicación. La evaluación del riesgo de suicidio debe mantenerse después incluso del inicio del tratamiento. Aunque los pensamientos suicidas figuran a menudo entre los primeros síntomas de mejora con un tratamiento con antidepresivos, también pueden caracterizarse por una respuesta lenta al tratamiento, lo que lleva a que los pacientes se desmoralicen antes de que la eficacia terapéutica sea evidente. Los efectos secundarios (como la agitación y la inquietud) y, lo que es más importante, los episodios vitales que se suceden pueden acentuar los pensamientos suicidas antes de alcanzar una respuesta terapéutica plena. Así pues, de forma ocasional, por diversos motivos en los pacientes puede acentuarse temporalmente el riesgo de suicidio tras el inicio del tratamiento. Si se produjera dicho empeoramiento, entre las intervenciones apropiadas se incluyen el manejo de los efectos secundarios, un seguimiento más frecuente, la suspensión del tratamiento inicial o el ingreso hospitalario. En 2004, la FDA solicitó a los fabricantes de casi todos los antidepresivos nuevos que incluyeran en su etiquetado un aviso en el que se recomendara una estrecha observación de los pacientes adultos y pediátricos tratados con estos fármacos ante la posibilidad de un empeoramiento de la depresión o de la aparición de tendencias suicidas. Esta advertencia se basaba en análisis de datos de los ensayos clínicos que comparaban el riesgo relativo de aparición de una ideación suicida en estos fármacos en

comparación con placebo después del inicio del tratamiento. La diferencia era baja, pero estadísticamente significativa. Este hallazgo subraya la necesidad de una buena práctica, que incluya la educación de los pacientes (y sus familiares si el paciente es un niño) acerca de los efectos secundarios de los fármacos (incluida la posible aparición de pensamientos y conductas suicidas), una vigilancia estrecha (sobre todo al principio del tratamiento) y la disponibilidad de un facultativo si surgieran o empeoraran las tendencias suicidas. Sin embargo, se mantiene un consenso general acerca de que los riesgos asociados con la retirada de un tratamiento con antidepresivos de los pacientes, incluidos los niños, con depresión grave superan ampliamente los relacionados con los fármacos en muchos órdenes de magnitud.

Elección de un antidepresivo

Existe un gran número de antidepresivos ([tabla 43-1](#)), entre ellos los ISRS, los IRSN, los IRN, los IRND, los antagonistas/agonistas de receptores de la serotonina, los antagonistas de receptores α_2 -adrenérgicos, los ATC y sus compuestos relacionados y los IMAO. En la [tabla 43-1](#) se recogen las formulaciones disponibles y sus dosis típicas, mientras que en el [cuadro 43-2](#) se muestran distintos aspectos de su uso con éxito.

Tabla 43-1A

Preparaciones de antidepresivos disponibles: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)

Fármaco	Formas de dosificación terapéutica	Dosis diaria habitual (mg/día)	Dosificación extrema (mg/día)	Concentraciones plasmáticas (ng/ml)
Fluoxetina	C: 10, 20, 40 mg	20-40	5-80	—
	CL: 20 mg/5 ml			
	Semanal: 90 mg			
Fluvoxamina*	Comp.: 50, 100 mg	50-150	50-300	—
Paroxetina	Comp.: 10, 20, 30, 40 mg	20-40	10-50	—
	CL: 10 mg/5 ml			
	LC: 12,5, 25, 37,5 mg	25-50	12,5-50	—
Sertralina	Comp.: 25, 50, 100 mg	50-150	25-300	—
	CL: 20 mg/ml			
Citalopram	Comp.: 10, 20, 40 mg	20-40	10-60	—

Fármaco	Formas de dosificación terapéutica	Dosis diaria habitual (mg/día)	Dosificación extrema (mg/día)	Concentraciones plasmáticas (ng/ml)
	CL: 10 mg/5 ml			
Escitalopram	Comp.: 10, 20 mg	10-20	10-30	—

* No comercializado para la depresión en EE. UU.

C, cápsula; CL, concentrado líquido o solución; Comp., comprimido; LC, liberación controlada.

Tabla 43-1B

Preparaciones de antidepresivos disponibles: inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN)

Fármaco	Formas de dosificación terapéutica	Dosis diaria habitual (mg/día)	Dosificación extrema (mg/día)	Concentraciones plasmáticas (ng/ml)
Venlafaxina	Comp.: 25, 37,5, 50, 75, 100 mg	75-300	75-450	—
	LP: 37,5, 75, 150 mg			
Duloxetina	C: 20, 30, 60 mg	60-120	30-180	—
Desvenlafaxina	Comp.: 50, 100 mg	50-100	25-200	—
Levomilnaciprán de LP	C: 20, 40, 80, 120 mg	40-120	20-240	—

C, cápsula; Comp., comprimido; LP, liberación prolongada.

Tabla 43-1C

Preparaciones de antidepresivos disponibles: inhibidores de la recaptación de noradrenalina (IRN)

Fármaco	Formas de dosificación terapéutica	Dosis diaria habitual (mg/día)	Dosificación extrema (mg/día)	Concentraciones plasmáticas (ng/ml)
Reboxetina*	Comp.: 4 mg	4-10	4-12	—
Atomoxetina	Comp.: 10, 18, 25, 40, 60 mg	40-80	40-120	—

* No comercializado para la depresión en EE. UU.

Comp., comprimido.

Tabla 43-1D

Preparaciones de antidepresivos disponibles: antagonistas/agonistas de receptores de la serotonina

Fármaco	Formas de dosificación terapéutica	Dosis diaria habitual (mg/día)	Dosificación extrema (mg/día)	Concentraciones plasmáticas (ng/ml)
Trazodona	Comp.: 50, 100, 150, 300 mg	200-400	100-600	—
Trazodona de LP	Comp.: 150, 300 mg	150-300	75-600	—
Nefazodona	Comp.: 50, 100, 150, 200, 250 mg	200-400	100-600	—
Vilazodona	Comp.: 10, 20, 40 mg	40-80	20-160	—
Vortioxetina	Comp.: 5, 10, 20 mg	10-20	5-40	—

Comp., comprimido; LP, liberación prolongada.

Tabla 43-1E

Preparaciones de antidepresivos disponibles: inhibidores de la recaptación de noradrenalina y dopamina (IRND)

Fármaco	Formas de dosificación terapéutica	Dosis diaria habitual (mg/día)	Dosificación extrema (mg/día)	Concentraciones plasmáticas (ng/ml)
Bupropión	Comp.: 75, 100 mg	200-300	100-450	—
	LP: 100, 150, 200 mg			
	LP: 150, 300 mg			
	CDO: 15, 30, 45 mg			

CDO, comprimido de desintegración oral; Comp., comprimido; LP, liberación prolongada.

Tabla 43-1F

Preparaciones de antidepresivos disponibles: antagonistas de receptor α_2

Fármaco	Formas de dosificación terapéutica	Dosis diaria habitual (mg/día)	Dosificación extrema (mg/día)	Concentraciones plasmáticas (ng/ml)
Mirtazapina	Comp.: 15, 30, 45 mg	15-45	7,5-90	—
	CDO: 15, 30, 45 mg			

CDO, comprimido de desintegración oral; Comp., comprimido.

Tabla 43-1G

Preparaciones de antidepresivos disponibles: antidepresivos tricíclicos (ATC) y otros compuestos cíclicos

Fármaco	Formas de dosificación terapéutica	Dosis diaria habitual (mg/día)	Dosificación extrema (mg/día)	Concentraciones plasmáticas (ng/ml)
Imipramina	Comp.: 10, 25, 50 mg	150-200	50-300	> 225*

Fármaco	Formas de dosificación terapéutica	Dosis diaria habitual (mg/día)	Dosificación extrema (mg/día)	Concentraciones plasmáticas (ng/ml)
	C: 75, 100, 125, 150 mg Iny.: 25 mg/2 ml			
Desipramina	Comp.: 10, 25, 50, 75, 100, 150 mg C: 25, 50 mg	150-200	50-300	> 125
Amitriptilina	Comp.: 10, 25, 50, 75, 100, 150 mg Iny.: 10 mg/ml	150-200	50-300	> 120 [‡]
Nortriptilina	C: 10, 25, 50, 75 mg CL: 10 mg/5 ml	75-100	25-150	50-150
Doxepina	C: 10, 25, 50, 75, 100, 150 mg CL: 10 mg/ml	150-200	25-300	100-250
Trimipramina	C: 25, 50, 100 mg	150-200	50-300	—
Protriptilina	Comp.: 5, 10 mg	10-40	10-60	—
Maprotilina	Comp.: 25, 50, 75 mg	100-150	50-200	—
Amoxapina	Comp.: 25, 50, 100, 150 mg	150-200	50-300	—
Clomipramina	C: 25, 50, 75 mg	150-200	50-250	—

* Suma de imipramina más desipramina.

‡ Suma de amitriptilina más nortriptilina.

C, cápsula; CL, concentrado líquido o solución; Comp., comprimido; Iny., forma inyectable.

Tabla 43-1H

Preparaciones de antidepresivos disponibles: inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO)

Fármaco	Formas de dosificación terapéutica	Dosis diaria habitual (mg/día)	Dosificación extrema (mg/día)	Concentraciones plasmáticas (ng/ml)
Fenelcina	Comp.: 15 mg	45-60	15-90	—
Tranilcipromina	Comp.: 10 mg	30-50	10-90	—
Isocarboxacida	Comp.: 10 mg	30-50	30-90	—
Selegilina sistema transdérmico	Parche: 6, 9, 12/día	6-12	6-18	—

Comp., comprimido.

Cuadro 43-2 Requisitos para una utilización con éxito de los antidepresivos

1. Buena selección de los pacientes determinada por una evaluación diagnóstica minuciosa y extensa. En particular, debe prestarse atención a los trastornos psiquiátricos y médicos concomitantes.
2. Elección de un fármaco con un perfil aceptable de efectos secundarios para el paciente.
3. Dosificación adecuada. En ausencia de efectos secundarios y respuesta, el aumento gradual de la dosis en el intervalo recomendado debe aplicarse de forma intensiva.
4. Utilización del antidepresivo durante al menos 6-12 semanas para determinar si sirve o no de ayuda.
5. Consideración de los efectos secundarios del fármaco. Aunque existen algunas diferencias en la eficacia en la clase de antidepresivos para los subtipos de depresión, las principales diferencias clínicamente significativas entre los antidepresivos residen en sus efectos secundarios.
6. Utilización de un fármaco que fue muy eficaz en el pasado si fue bien tolerado por el paciente.
7. Selección de un fármaco apropiado para pacientes con insomnio inicial, por ejemplo, ATC de aminas secundarias sedantes (p. ej., nortriptilina) antes de dormir (estrategia que aplican algunos clínicos), evitación de fármacos con efectos secundarios anticolinérgicos y cardiovasculares (por tanto, se preferiría el antagonista de los receptores α_2 -adrenérgicos potenciador del sueño llamado mirtazapina, con la expectativa de que la sedación diurna disminuyera con el tiempo en estas medicaciones). Una alternativa a la prescripción de un antidepresivo sedante es el empleo temporal de una benzodiacepina de corta acción u otro hipnótico combinado con un ISRS u otro nuevo antidepresivo no sedante, con la expectativa de lograr una disminución progresiva y suspender el hipnótico cuando la depresión haya mejorado. Se ha utilizado trazodona en dosis menores (50-300 mg antes de dormir) en lugar de las benzodiacepinas u otros hipnóticos para tratar el insomnio, sobre todo el aparecido a mitad o al final de la noche, en pacientes tratados por depresión con un ISRS.
8. Consideración de los efectos en la función sexual. En particular, se ha referido disminución de la libido, orgasmo retardado o anorgasmia, dificultades en la excitación y disfunción eréctil en casi todas las clases de antidepresivos.

9. Conocimiento de problemas concomitantes. El trastorno concomitante debe influir en la elección del tratamiento inicial para optar por un fármaco que se cree eficaz tanto en el problema concomitante como en la depresión, como ISRS y TOC o IRND, bupropión y trastorno por déficit de atención.

10. Consideración de los efectos metabólicos en las concentraciones del fármaco y en la semivida de eliminación. Los ancianos pueden sufrir alteraciones en las vías metabólicas del hígado, especialmente en las llamadas reacciones de fase I, que incluyen desmetilación e hidroxilación, que intervienen en el metabolismo de los ISRS y los antidepresivos cíclicos. Por otra parte, la función renal puede verse reducida, así como existir un aumento en la sensibilidad de los órganos finales a los efectos de los compuestos antidepresivos. Como puede esperarse que la semivida de eliminación sea significativamente mayor que en los pacientes jóvenes, la acumulación de fármaco activo será más elevada y tendrá lugar con mayor lentitud. Clínicamente, esto significa que en los ancianos debe empezarse con dosis más bajas, que los aumentos en las dosis serán lentos y que la dosis terapéutica final puede ser inferior que en los jóvenes.

ATC, antidepresivo tricíclico; IRND, inhibidor de la recaptación de noradrenalina y dopamina; ISRS, inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina; TOC, trastorno obsesivo-compulsivo.

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

La eficacia general de los ISRS en el tratamiento de la depresión es equivalente a la de los fármacos antiguos, como los ATC y los IMAO moclobemida⁸⁰ y fenelcina,⁸¹ mientras que los ISRS entre sí parecen tener una eficacia equivalente en el tratamiento de la depresión.⁸² Sin embargo, algunas evidencias indican que el ISRS escitalopram puede ser más eficaz que los otros cinco ISRS en el tratamiento de un TDM,⁸³ si bien estas evidencias son aún objeto de debate.

Debido a su perfil favorable de efectos secundarios, los ISRS se utilizan como tratamiento de primera línea en la inmensa mayoría de los casos, y más del 90% de los clínicos que participaron en una encuesta señalaron que los ISRS constituían su tratamiento de primera línea.⁸⁴ A pesar de la tolerabilidad y la extendida eficacia de los ISRS, cada vez se manejan evidencias más claras de que los pacientes deprimidos con ciertas características (como los trastornos concomitantes de ansiedad⁸⁵ y un gran número de síntomas somáticos [como dolor, cefaleas y fatiga]⁸⁶) responden peor a los ISRS que los que no presentan estos rasgos.

Dosificación

Debido a su relativamente baja carga de efectos secundarios, la dosis de inicio de los ISRS es a menudo la dosis diaria mínimamente eficaz: 10 mg para escitalopram; 20 mg para fluoxetina, paroxetina y citalopram; 50 mg para sertralina; 25 mg para paroxetina de liberación controlada y 100 mg para fluvoxamina. Si se empieza con dosis inferiores y se incrementa la dosis poco después (es decir, tras 1 o 2 semanas) puede mejorarse la tolerabilidad. Las dosis terapéuticas máximas para los ISRS son típicamente de una a cuatro veces mayores que la dosis de inicio. En la [tabla 43-1](#) se muestra la dosificación y las

formulaciones de los ISRS comercializados en EE. UU. Solo uno de los ISRS, la fluvoxamina, no ha sido aprobado para el tratamiento de la depresión en EE. UU., sino únicamente para el tratamiento del TOC, aunque varios ensayos controlados con placebo han demostrado la eficacia de la fluvoxamina en el TDM.^{87,88}

Perfil de efectos secundarios

Los efectos secundarios más comunes de los ISRS son náuseas, temblor, sudoración excesiva, rubefacción, cefalea, insomnio, activación o sedación, nerviosismo, mareo, exantema y sequedad de boca.⁸⁹ La sedación parece producirse más a menudo con algunos ISRS, mientras que los ISRS tienen la misma tolerancia y eficacia en el tratamiento de los pacientes con depresión, independientemente de que provoquen insomnio, activación o sedación.⁸² La utilización de los ISRS se asocia, asimismo, a la aparición de disfunción sexual (lo que incluye disminución de la libido, eyaculación retardada, impotencia y anorgasmia) o al empeoramiento de una disfunción sexual preexistente en una depresión.⁹⁰ Estos efectos secundarios suelen mejorar con rapidez después de una suspensión temporal («vacaciones del fármaco») de los ISRS, sobre todo los de semivida más corta,⁹¹ aunque la prolongación de estas vacaciones comporta un riesgo de efectos de abstinencia y de una recaída de la depresión. Algunos pacientes tratados con ISRS pueden experimentar también síntomas cognitivos (como lentitud mental y pérdida de atención), síntomas psicológicos (apatía y entumecimiento emocional)⁹² y síntomas motores (bruxismo y acatisia).^{93,94} Otros acontecimientos adversos, menos comunes, asociados con el tratamiento con ISRS son diarrea, temblor, bruxismo, exantema, hiponatremia, pérdida del cabello y síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH). Existen también informes de casos de ISRS que empeoran los síntomas motores en pacientes con enfermedad de Parkinson⁹⁵⁻⁹⁷ y crean un aumento de los requisitos de levodopa en pacientes con Parkinson después del inicio de un ISRS contra la depresión.⁹⁸ Los ISRS se han asociado con alteraciones hemorrágicas (p. ej., hematomas y epistaxis) en niños y adultos que presentan resultados hematológicos sin incidencias, a excepción de alteraciones en el tiempo de hemorragia o los recuentos de plaquetas.⁹⁹ Un estudio sistemático de esta cuestión no logró revelar anomalías en la agregación de plaquetas, la hematopoyesis o el perfil de coagulación en los pacientes tratados con ISRS.¹⁰⁰ Aunque muchos pacientes pueden experimentar también pérdida de apetito y de peso durante la fase aguda del tratamiento con ISRS,^{101,102} los posibles efectos beneficiosos de los ISRS en lo que respecta a la pérdida de peso no parecen mantenerse durante las fases terapéuticas de continuación y mantenimiento,^{101,102} aunque un estudio revela un riesgo mayor de aumento de peso importante durante el tratamiento a largo plazo con paroxetina, pero no con fluoxetina o sertralina.¹⁰³ Aunque los efectos secundarios inducidos por los ISRS parecen ser bien tolerados por la mayoría de los pacientes,¹⁰⁴ en personas con depresión que no toleran un ISRS, el cambio a otro ISRS ha demostrado que en la mayoría de los casos es eficaz y se tolera bien.¹⁰⁵⁻¹⁰⁸ Para pacientes que se quejan de efectos secundarios de la paroxetina en el aparato digestivo puede utilizarse la formulación de liberación controlada, con menor incidencia de náuseas, en lugar de la formulación estándar.¹⁰⁹ Al igual que en otros antidepresivos, los posibles efectos adversos neuroendocrinos y esqueléticos de los ISRS no se han estudiado todavía de forma sistemática.¹¹⁰ Sin embargo, un estudio realizado por nuestro grupo ha demostrado que el 4,5% de los hombres y el 22,2% de las mujeres con TDM desarrollaron una hiperprolactinemia de inicio nuevo después del tratamiento con ISRS,¹¹¹ y el uso diario de

ISRS en adultos de 50 años o más se asoció con un riesgo dos veces mayor de fracturas tras el ajuste de posibles covariantes.¹¹² Los ISRS parecen poseer también una toxicidad extremadamente baja en caso de sobredosis.¹¹³ Por último, de todos los antidepresivos, la fluoxetina cuenta con el mayor número de referencias bibliográficas que apoyan su seguridad reproductiva.¹¹⁴

Síndrome de la suspensión de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

Varios informes han descrito los acontecimientos adversos que aparecen tras la suspensión brusca de los ISRS, como mareo, insomnio, nerviosismo, irritabilidad, náuseas y agitación.^{115,116} El riesgo de estos episodios adversos parece estar relacionado de modo inverso con la semivida de los ISRS, y se ha indicado que la fluoxetina tiene un riesgo significativamente menor que la paroxetina, de acuerdo con dos estudios.^{115,117} Para episodios adversos más graves relacionados con la suspensión, puede ser necesaria la reinstauración de los ISRS y una lenta disminución progresiva para aliviar estos síntomas.¹¹⁸

Interacciones farmacológicas

Con la excepción tal vez del citalopram y de su estereoisómero, el escitalopram,¹¹⁹ los ISRS pueden inhibir las isoenzimas del citocromo P (CYP) 450 en diversos grados, para provocar potencialmente el incremento de los valores del sustrato o reducir la conversión de un sustrato en su forma activa. Sin embargo, es pertinente mantener cierta inquietud acerca de las interacciones farmacológicas en pacientes que toman medicaciones con estrechos márgenes terapéuticos que son metabolizadas por las isoenzimas inhibidas por un ISRS y si el prescriptor no está familiarizado con el fármaco o es incapaz de determinar el ajuste de dosis apropiado. Dada su amplia disponibilidad, los informes de interacciones clínicamente significativas con los ISRS son muy raros. Entre los ISRS, la fluvoxamina es un potente inhibidor de CYP1A2 y CYP2C19, y un inhibidor moderado de CYP2C9, CYP2D6 y CYP3A4, mientras que la fluoxetina y la paroxetina son potentes inhibidores de CYP2D6 y el principal metabolito de la fluoxetina, la norfluoxetina, tiene un efecto inhibidor moderado en CYP3A4.¹¹⁹ La sertralina es un inhibidor moderado de CYP2D6, mientras que el citalopram y el escitalopram parecen tener un efecto escaso en las principales isoformas de CYP.¹¹⁹ Sin embargo, para todos los ISRS es razonable aplicar cierta vigilancia en relación con la posibilidad de un aumento de los efectos terapéuticos o tóxicos de otros fármacos prescritos concomitantemente y metabolizados por P450 2D6. En particular, si se combina un ATC con un ISRS, el ATC debería iniciarse en dosis bajas, y vigilarse las concentraciones plasmáticas. Dada la alta capacidad del sistema CYP450 3A3/3A4, la inhibición de esta isoenzima no es un problema importante para los ISRS, aunque la fluvoxamina, y menos la fluoxetina, puede inhibirlo en cierta medida. Para las interacciones farmacológicas tiene escasa importancia la alta tasa de unión a proteínas de los ISRS debido a que, si otros fármacos son desplazados de las proteínas portadoras, el resultado es simplemente un aumento en la tasa y la cantidad de fármaco libre metabolizado. El aumento y la combinación de los ISRS con otros serotoninérgicos, triptófano, 5-HT o IMAO pueden producir igualmente el síndrome serotoninérgico; los ISRS nunca deben utilizarse de forma concomitante con los IMAO, dado que en varios estudios se han detectado casos mortales del síndrome serotoninérgico debido a la utilización simultánea de estas clases de fármacos o a un período de lavado inadecuado entre los dos.⁵⁴⁻⁵⁶

Utilización de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina en el embarazo y el período posparto

Existe bastante información acerca del empleo de los ISRS en el embarazo, aunque el grueso de los datos disponibles corresponde a la fluoxetina. Un estudio prospectivo de 128 mujeres gestantes que habían tomado fluoxetina,¹²⁰ de 10 a 80 mg/día (media, 25,8 mg), durante el primer trimestre no encontraron tasas elevadas de malformaciones importantes en comparación con los grupos equivalentes de mujeres que tomaban ATC o fármacos que se creían no teratógenos. Se ha encontrado una tasa elevada, aunque no estadísticamente significativa, de abortos espontáneos en los grupos de fluoxetina (13,5%) y ATC (12,2%) en comparación con las mujeres expuestas a fármacos no teratógenos reconocidos (6,8%). Aunque este incremento en el índice de abortos espontáneos es significativo desde un punto de vista biológico, a partir de este estudio no pudo determinarse si existe una relación con los fármacos o con el trastorno depresivo. Las decisiones acerca de mantener el consumo de antidepresivos durante el embarazo deben tomarse de forma individual, aunque debe recordarse que los efectos de una depresión grave no tratada en la salud de la madre y el feto pueden ser bastante peores que los riesgos no conocidos de la fluoxetina o los fármacos tricíclicos. Un gran registro de la exposición a la fluoxetina durante el embarazo es compatible con datos en general tranquilizadores respecto a los tiempos de los ATC, ya que no son claramente teratógenos.

Por otra parte, los lactantes expuestos a los ISRS durante la parte final del embarazo pueden tener un mayor riesgo de sufrir efectos adversos serotoninérgicos del SNC, si bien la incidencia de estos episodios no se ha determinado con exactitud. En fechas recientes, la FDA ha emitido una advertencia para todos los ISRS, en la que señalaba el aumento del riesgo de toxicidad neonatal y recomendaba suspender el tratamiento antes del parto. Sin embargo, en la práctica clínica, el riesgo de depresión posparto justifica a menudo la continuación del tratamiento y una estrecha vigilancia del recién nacido.

En la medida de lo posible debe reducirse al mínimo la exposición innecesaria a cualquier fármaco, y se recomienda una minuciosa planificación del tratamiento antes del embarazo y la consideración de intervenciones alternativas, como psicoterapias (p. ej., terapia cognitivo-conductual [TCC]).

Los ISRS son secretados en la leche materna. Dado que no se conocen sus efectos en el crecimiento y el desarrollo normales, en madres que tomen ISRS debe desincentivarse la lactancia materna.

Inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina

La venlafaxina, la duloxetina, la desvenlafaxina y el levomilnaciprán comparten la propiedad de ser IRSN relativamente potentes y, por tanto, se consideran IRSN. Todos ellos han recibido aprobación para el tratamiento de la depresión en EE. UU.

Venlafaxina y desvenlafaxina

La venlafaxina fue el primer IRSN aprobado por la FDA para el tratamiento de la depresión. En dosis diarias de más de 150 mg,¹²¹ la venlafaxina inhibe la recaptación de serotonina y noradrenalina, a la vez que inhibe en gran medida la recaptación de serotonina en dosis

inferiores.^{122,123} El aumento y la combinación de la venlafaxina con otros serotoninérgicos, triptófano, 5-HT o IMAO también pueden provocar el síndrome serotoninérgico. La venlafaxina carece de efectos significativos tipo colinérgico, antihistaminérgico y de bloqueo α_1 -adrenérgico. Es metabolizada por CYP450 2D6, de la cual es también un inhibidor muy débil. Las semividas de la venlafaxina y su metabolito activo, la O-desmetil-venlafaxina, son de unas 5 y 11 h, respectivamente. En los adultos sanos, el fármaco y este metabolito alcanzan un estado estacionario en el plasma en 3 días. La venlafaxina suele ser eficaz en dosis diarias de 150 mg o superiores, y a menudo se inicia con 75 mg o incluso 37,5 mg, típicamente en su formulación de liberación prolongada (LP).¹²⁴ Varios metaanálisis señalan que la venlafaxina es más eficaz que los ISRS en el tratamiento del TDM,¹²⁵⁻¹²⁷ con la excepción del escitalopram, cuya eficacia relativa parece comparable.⁸³

La venlafaxina, junto con los ISRS y el bupropión, se elige también habitualmente como un tratamiento de primera línea para la depresión.⁸⁴ Además, se utiliza en la depresión resistente al tratamiento, como una estrategia de «paso siguiente»,¹²⁸⁻¹³⁵ que en una gran encuesta entre profesionales clínicos se declaró como la principal estrategia de cambio para la depresión resistente.¹³⁶

Entre los efectos secundarios comunes de la venlafaxina se incluyen náuseas, insomnio, sedación, disfunción sexual, cefalea, temblor, palpitaciones y mareo,¹³⁷ así como sudoración excesiva, taquicardia y palpitaciones. Existen también indicaciones de bruxismo.^{138,139} El potencial de la venlafaxina de provocar disfunción sexual parece comparable al de los ISRS.^{140,141} La incidencia de efectos secundarios en el aparato digestivo y de mareo es menor con la formulación de LP que con la de liberación inmediata.¹⁴² Entre el 2 y el 6% de los pacientes sufren también un aumento de la presión arterial diastólica,¹⁴³ aparentemente relacionado con la dosis.¹⁴⁴ La suspensión brusca de la venlafaxina, dada su corta semivida, comporta, asimismo, un riesgo de acontecimientos adversos relacionados similares a los descritos para los ISRS.¹⁴⁵ Finalmente, en un estudio sin grupo de control, 4 de 13 pacientes tratados con venlafaxina durante la terapia electroconvulsiva (TEC) sufrieron asistolia.¹⁴⁶ Aunque los autores han observado que este grave episodio adverso se produjo solo en pacientes con dosis diarias de venlafaxina superiores a 300 mg y en pacientes anestesiados con propofol, en ausencia de más datos debe evitarse el uso de venlafaxina en pacientes que requieran TEC y tal vez incluso en anestesia general.

La desvenlafaxina es un importante metabolito activo de la venlafaxina y un IRSN con baja afinidad por los receptores muscarínicos, histamínicos o adrenérgicos. La desvenlafaxina es metabolizada por CYP450 3A4 y es un inhibidor muy débil de 2D6. Su semivida es de unas 10 h. El aumento y la combinación de desvenlafaxina con otros serotoninérgicos, triptófano, 5-HT o IMAO pueden producir también el síndrome serotoninérgico. En dos ensayos clínicos aleatorizados doble ciego independientes se ha comprobado que la desvenlafaxina es más eficaz que placebo en el tratamiento del TDM. Los efectos secundarios referidos en dichos estudios incluían náuseas, sequedad de boca, sudoración, somnolencia, anorexia, estreñimiento, astenia, vómitos, temblor, nerviosismo, alteraciones visuales y disfunción sexual. Existen informes sobre aumento en la presión arterial diastólica, y la suspensión brusca de la desvenlafaxina también comporta un riesgo de acontecimientos adversos relacionados similares a los descritos para los ISRS. Asimismo, se han publicado informaciones sobre un incremento de las enzimas hepáticas entre pacientes tratados con desvenlafaxina. La desvenlafaxina se utiliza habitualmente en dosis de entre 50 y 100 mg/día en una única administración.

Duloxetina

La duloxetina también inhibe la recaptación de serotonina y noradrenalina.¹⁴⁷ La duloxetina parece tan eficaz como los ISRS en el tratamiento del TDM, aunque en casos más graves de depresión puede aportar algunas ventajas.¹⁴⁸

La duloxetina carece de efectos significativos tipo colinérgico, antihistaminérgico y α_1 -adrenérgico. Es metabolizada ampliamente en numerosos metabolitos que son excretados principalmente en la orina en forma conjugada. Los principales metabolitos en plasma son los conjugados de glucurónidos de 4-hidroxi-duloxetina (M6), 6-hidroxi-5-metoxiduloxetina (M10), 4,6-dihidroxiduloxetina (M9) y un conjugado de sulfatos de 5-hidroxi-6-metoxiduloxetina (M7). La duloxetina es metabolizada por CYP450 2D6, de la cual es también un inhibidor moderado, intermedio entre la paroxetina y la sertralina. Los fármacos que inhiben esta enzima pueden elevar las concentraciones de duloxetina. La semivida de la duloxetina es de unas 12,5 h. La suspensión brusca de la duloxetina se asocia con un perfil de episodios adversos derivados similar al observado con los ISRS y los IRSN.¹⁴⁹ Por tanto, la suspensión del tratamiento con duloxetina debe realizarse mediante una disminución progresiva gradual (durante al menos 2 semanas) para reducir el riesgo de acontecimientos adversos asociados con dicha suspensión. La duloxetina suele utilizarse en dosis diarias de 60 a 120 mg, a menudo a partir de 30 mg. También parece eficaz en el tratamiento de los síntomas somáticos de la depresión, como el dolor.^{150,151} Entre los efectos secundarios comunes asociados con la duloxetina se incluyen sequedad de boca, cefalea, náuseas, somnolencia, sudoración, insomnio y fatiga.¹⁵² No parece que la duloxetina provoque hipertensión.¹⁵²

Levomilnaciprán y milnaciprán

El levomilnaciprán es un IRSN, y el enantiómero 1S-2R de milnaciprán, un IRSN aprobado para el tratamiento de la depresión en Europa. Es metabolizado por CYP450 3A4 y no es un inhibidor de los sistemas CYP450. Su semivida es de unas 12 h. El aumento y la combinación de milnaciprán o levomilnaciprán con otros serotoninérgicos, triptófano, 5-HT o IMAO también pueden producir el síndrome serotoninérgico. Varios estudios han demostrado que el IRSN milnaciprán¹⁵³ es equivalente a los IRSS¹⁵⁴⁻¹⁵⁷ y los ATC¹⁵⁸⁻¹⁶² y mejor que placebo en el tratamiento de la depresión.^{163,164} De forma similar, en varios estudios se ha visto que el levomilnaciprán, un IRSN, es superior al placebo en el tratamiento de la depresión.¹⁶⁵⁻¹⁶⁷ Dada la potente inhibición de la recaptación de noradrenalina, el levomilnaciprán parece especialmente eficaz en el tratamiento de la fatiga en la depresión. Entre los efectos secundarios comunes referidos durante el tratamiento con milnaciprán se incluyen cefaleas, sequedad de boca, disuria, temblor, taquicardia, aumento de peso y sedación, aunque la incidencia de aumento de peso y sedación con milnaciprán es menor que con los ATC.¹⁶² Los episodios adversos frecuentes asociados a levomilnaciprán ($\geq 5\%$ en levomilnaciprán en LP y dos veces la tasa de placebo) son náuseas, mareo, estreñimiento, taquicardia, dificultad para iniciar la micción, hiperhidrosis, insomnio, vómitos y presión arterial alta. Las dosis diarias de milnaciprán están comprendidas entre 50 y 200 mg, a menudo divididas en administración dos veces al día, mientras que la dosis habitual de levomilnaciprán en LP es de 40-120 mg una vez al día.

Inhibidores de la recaptación de noradrenalina

Reboxetina

La reboxetina¹⁶⁸ actúa mediante la inhibición selectiva del transportador de la noradrenalina, con lo que incrementa los valores sinápticos de la noradrenalina. Un compuesto de la morfolina, la reboxetina, no está relacionado químicamente con los demás antidepresivos. Está muy ligada a proteínas y tiene una semivida en plasma de unas 13 h. El fármaco no parece tener importantes propiedades de inhibición del sistema CYP450 y es metabolizado por la isoenzima CYP450 3A4 con dos metabolitos inactivos. En algunos pacientes se ha señalado el problema del aumento de la presión arterial, sobre todo en los poseedores de una variante genética del transportador de la noradrenalina (SCL6A2). La reboxetina no ha sido aprobada por la FDA para el tratamiento de la depresión, pero está disponible en Europa para este mismo fin. En ensayos doble ciego controlados con placebo se ha señalado que la reboxetina es más eficaz que placebo¹⁶⁹⁻¹⁷² y alcanza la misma eficacia que la fluoxetina¹⁷⁰ en el tratamiento del TDM. La dosis diaria de inicio suele ser de 8 mg, aunque puede situarse en solo 4 mg, con dosis diarias eficaces comprendidas entre 8 y 10 mg en dosis divididas (dos veces al día). Los efectos secundarios habituales son insomnio, cefalea, sequedad de boca, diaforesis y estreñimiento,¹⁷⁰ así como dificultad para iniciar la micción. La incidencia de náuseas, cefalea, fatiga¹⁷⁰ y disfunción sexual¹⁷³ parece más frecuente durante el tratamiento con los ISRS que con la reboxetina. La dificultad para iniciar la micción y el estreñimiento no parecen estar relacionados con efectos anticolinérgicos, sino más bien noradrenérgicos.

Atomoxetina

La atomoxetina también inhibe selectivamente la recaptación de noradrenalina.¹⁷⁴ Diversos estudios in vitro, ex vivo e in vivo han demostrado que la atomoxetina es un antagonista altamente selectivo del transportador presináptico de la noradrenalina, con una afinidad baja o nula por otros receptores noradrenérgicos u otros transportadores o receptores de neurotransmisores, con la excepción de una afinidad débil por el transportador de la serotonina. La atomoxetina es absorbida rápidamente, con concentraciones plasmáticas máximas de entre 1 y 2 h después de la administración, y su semivida se sitúa en unas 3 o 4 h. Si bien la atomoxetina es un tratamiento aprobado por la FDA para el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), existe un único ensayo abierto de atomoxetina en depresión en el que intervinieron 10 pacientes, con dosis diarias de entre 40 y 70 mg.¹⁷⁵ Los efectos secundarios comunes referidos hasta ahora incluyen disminución del apetito, insomnio y aumento de la presión arterial.¹⁷⁶ La atomoxetina se ha asociado también con ligeros incrementos en la presión arterial y el pulso que alcanzan valores constantes durante el tratamiento y se resuelven después de la suspensión. No se han observado efectos en el intervalo QT. Se trata de un sustrato de CYP2D6 y su biotransformación implica hidroxilación de anillos aromáticos, oxidación bencílica y N-desmetilación. Para dosis terapéuticas elevadas, la atomoxetina inhibe la actividad de CYP2D6 y CYP3A, aunque los estudios in vivo señalan claramente que su administración con sustratos de CYP2D6 y CYP3A no produce interacciones farmacológicas clínicamente significativas.

Inhibidores de la recaptación de noradrenalina y dopamina

Bupropión

El bupropión, un IRND, tiene aparentemente la misma eficacia que los ISRS en el tratamiento de los síntomas depresivos^{177,178} y de ansiedad en la depresión,¹⁷⁹ y mayor que los ISRS en el tratamiento de la somnolencia y la fatiga asociadas a la depresión.¹⁸⁰ Es interesante observar que el bupropión ha mostrado la misma eficacia que el IRSN venlafaxina en el tratamiento del TDM.¹⁸¹

El bupropión es un compuesto de fenetilamina eficaz para el tratamiento del TDM. Estructuralmente, está relacionado con las anfetaminas y el simpaticomimético dietilpropión, bloquea principalmente la recaptación de dopamina y noradrenalina, y posee una afinidad mínima o nula por los receptores postsinápticos. Aunque algunos investigadores han señalado que el efecto del bupropión en la noradrenalina tiene lugar principalmente a través de un incremento en la liberación presináptica, aún existen evidencias convincentes de la unión de los transportadores de noradrenalina y dopamina. El bupropión es absorbido rápidamente después de la administración oral y muestra una eliminación bifásica, con una semivida de eliminación de 11-14 h. Se convierte en tres metabolitos activos, el hidroxibupropión, el treohidrobupropión y el eritrohidrobupropión, todos los cuales han mostrado actividad antidepresiva en modelos animales. El bupropión carece de propiedades anticolinérgicas y no provoca hipotensión postural ni altera la conducción cardíaca de un modo clínicamente significativo. Es un sustrato de CYP450 2B6 y parece tener potencial de inhibición de CYP450 2D6, lo que indica que, cuando se combina con la fluoxetina o la paroxetina, ambos sustratos de 2D6, los valores de los ISRS pueden aumentar. Una ventaja del tratamiento con bupropión en comparación con los ISRS es el menor riesgo de disfunción sexual.^{140,141,182-187} El tratamiento con bupropión se asocia, asimismo, con una menor incidencia de efectos secundarios en el aparato digestivo (p. ej., náuseas y diarrea)^{185,186} y de sedación^{177,179,185} que los ISRS. Aunque durante la fase aguda del tratamiento, según ensayos aleatorizados, no se aprecia de inmediato una diferencia en términos de cambios de peso en los pacientes tratados con bupropión e ISRS,^{183,185,186,188-190} existen evidencias que apuntan a que cualquier efecto beneficioso de los ISRS en términos de reducción del peso durante la fase aguda no se mantiene durante las fases de continuación y mantenimiento.^{101,102} De hecho, el tratamiento a largo plazo con algunos ISRS también puede producir aumento de peso a largo plazo.¹⁰³ En cambio, el tratamiento a largo plazo (44 semanas) con bupropión parece asociarse a cambios de peso no diferentes de los de placebo en el TDM.¹⁹¹ Así pues, el tratamiento de larga duración con bupropión puede comportar un riesgo menor de aumento de peso en el caso de los ISRS.

El intervalo de dosis para la formulación de liberación lenta (LL) de bupropión es de 150 a 450 mg dos o tres veces al día, suele empezarse con una dosis de inicio de 100 o 150 mg. Posteriormente se introdujo la formulación de dosis una vez al día, disponible en dosis de 150 y 300 mg. Entre los efectos secundarios comunes se incluyen agitación, insomnio, pérdida de peso, sequedad de boca, cefalea, estreñimiento y temblor.¹⁸⁹ El principal efecto adverso médicamente importante asociado con el bupropión son las convulsiones. Con la formulación de liberación inmediata la tasa se sitúa en el 0,4% (4 por 1.000) en dosis de hasta 450 mg/día, mientras que con bupropión de LL dicha tasa es del 0,1% (1 por 1.000) en dosis de hasta la dosis objeto del antidepresivo de 300 mg/día.¹⁹² Los ISRS se asocian también a

convulsiones con una tasa similar de aproximadamente el 0,1%. En pacientes con predisposición a sufrir convulsiones, el bupropión debe administrarse con extrema cautela. Por este motivo, la dosis diaria máxima de bupropión de LL y bupropión de LP es de 450 mg, sin administrar ninguna dosis individual superior a 200 mg para la formulación de LL. Por otra parte, es más probable que el bupropión induzca convulsiones en pacientes con bulimia nerviosa y antecedentes de traumatismo cefálico, y no debe utilizarse en estos pacientes. Dado que el riesgo de convulsiones parece tener relación con la dosis y con las concentraciones máximas en plasma, se cree que las formulaciones de LL y LP se asocian a riesgos menores de convulsiones, estimados en el 0,1% para dosis diarias inferiores a 450 mg.¹⁹²

Antagonistas/agonistas de receptores de la serotonina

Trazodona

Aunque los antagonistas de los receptores de la serotonina llamados trazodona y nefazodona han mostrado una eficacia semejante a los ISRS en el tratamiento de la depresión,¹⁹³ se usan de forma muy infrecuente como monoterapia para este trastorno.⁸⁴ La trazodona es absorbida rápidamente después de la administración oral, para alcanzar valores máximos en 1 o 2 h. Tiene una semivida de eliminación relativamente corta, de 3 a 9 h, y se excreta principalmente en la orina (75%); su metabolito mCPP presenta un perfil farmacocinético similar. A pesar de la corta semivida, la vía habitual de administración es de una dosis diaria antes de dormir, debido a sus propiedades sedantes. Cuando se utiliza como monoterapia para el tratamiento de la depresión, normalmente se empieza con 100-150 mg al día en dosis divididas o en una única dosis antes de dormir, y aumenta gradualmente hasta 200-300 mg/día. Se dispone de una formulación de LP de trazodona. El intervalo de dosis para la LP es de 150 a 300 mg antes de dormir. Para lograr el mejor aprovechamiento pueden necesitarse dosis en el intervalo de 400 a 600 mg para cualquiera de las formulaciones. Normalmente, en el tratamiento de insomnio secundario al uso de antidepresivos se utiliza trazodona en dosis bajas (de 25 a 150 mg antes de dormir),¹⁹⁴ una estrategia que también puede producir una mejora en los síntomas de depresión.¹⁹⁵ Los efectos secundarios más comunes de la trazodona son sedación, hipotensión ortostática y cefaleas. La trazodona carece de las propiedades tipo quinidina de los antidepresivos cíclicos, pero en casos raros se ha asociado a arritmias cardíacas, que pueden estar relacionadas con la capacidad de la trazodona de inhibir los canales de potasio. Así pues, la trazodona debe utilizarse con precaución en pacientes con afecciones cardíacas. Un efecto secundario raro, aunque grave, de la trazodona es el priapismo del pene y el clítoris,^{196.197} que requiere una atención médica inmediata. El priapismo se ha atribuido a las propiedades de bloqueo de los α -adrenorreceptores de la trazodona por interferencia en el control simpático de la detumescencia peneana.¹⁹⁸ Con el uso de trazodona se han asociado casos infrecuentes de hepatotoxicidad,¹⁹⁹ y también se han referido casos mortales de sobredosis con trazodona.²⁰⁰ En una revisión se indicó que la trazodona comporta uno de los riesgos más bajos de convulsiones de todos los antidepresivos examinados.²⁰¹ La dosis eficaz mínima de la trazodona suele ser de 300 mg diarios.

Nefazodona

La nefazodona tiene menos afinidad por el receptor α_1 -adrenérgico y, por tanto, es menos sedante. Su semivida es de aproximadamente 5 h. La dosis de partida habitual es de 50 mg/día antes de dormir o dos veces al día, graduada en ausencia de sedación diurna según la tolerancia hasta conseguir una dosis de antidepresivo normalmente eficaz en el intervalo de 450 a 600 mg/día en dosis divididas. En los ancianos se recomienda una graduación más lenta de la dosis. Se ha comprobado que la nefazodona inhibe CYP3A4 y produce síndrome serotoninérgico cuando se combina con ISRS. Los efectos secundarios comunes son somnolencia, mareo, sequedad de boca, náuseas, estreñimiento, cefalea, ambliopía y visión borrosa.²⁰² Un efecto adverso infrecuente pero ocasional es la irritabilidad (relacionada posiblemente con su metabolito mCPP, que puede producirse en niveles más elevados en presencia de un inhibidor de CYP450 2D6). El tratamiento con nefazodona presenta la ventaja de un menor riesgo de aumento de peso a largo plazo que los ISRS o los ATC,⁹⁷ tal vez debido a los efectos de reducción del apetito del mCPP.²⁰³ La nefazodona tiene también la ventaja de su menor riesgo de efectos secundarios sexuales que los ISRS.^{140,141,204} Un efecto secundario grave e infrecuente de la nefazodona es el priapismo del pene y el clítoris,^{205,206} que requiere atención médica inmediata. Por otra parte, un número creciente de informes indican que el tratamiento con nefazodona está asociado con un aumento del riesgo de hepatotoxicidad (aproximadamente 29 casos por cada 100.000 años-persona),²⁰⁷ a menudo grave (más del 80% de los casos) y que suele aparecer en los primeros 6 meses de tratamiento.²⁰⁸ Hasta la fecha, se ha comunicado un fallecimiento asociado a dicha hepatotoxicidad.²⁰⁹ Por tanto, este fármaco debería evitarse en pacientes con antecedentes o diagnóstico de alteraciones hepáticas; en pacientes con nefazodona, las enzimas hepáticas deben ser objeto de controles periódicos. Las dosis eficaces mínimas de la nefazodona son en general de 300 mg al día, con 600 mg diarios como dosis óptima.

Vilazodona

La vilazodona es un agonista parcial del receptor de la serotonina 5-HT_{1A} y un ISRS. Los estudios han mostrado su superioridad con respecto al placebo en el tratamiento de la depresión.²¹⁰ El aumento y la combinación de la vilazodona con otros serotoninérgicos, triptófano, 5-HT o IMAO también pueden producir el síndrome serotoninérgico. La vilazodona no tiene efectos importantes colinérgicos, antihistaminérgicos y α_1 -adrenérgicos de bloqueo. Es metabolizada principalmente por CYP450 3A4 y es un inhibidor moderado de 2C19 y 2D6. Su semivida terminal es 25 h, aproximadamente. El tratamiento con vilazodona suele iniciarse con una dosis de 10 mg una vez al día y se ajusta por incrementos durante 14 días hasta la dosis diaria objeto recomendada de 40 mg; para su biodisponibilidad y eficacia óptimas debe tomarse después de una comida ligera o rica en grasas. Los efectos adversos referidos más habitualmente en los ensayos clínicos de la vilazodona fueron diarrea, náuseas, vómitos, mareo, insomnio y sequedad de boca. Los efectos secundarios sexuales relacionados con el tratamiento pueden ser menos probables que con los ISRS: en tres estudios controlados con placebo, el 8% de los pacientes tratados con vilazodona y el 0,9% de los tratados con placebo comunicaron ≥ 1 episodios adversos asociados al tratamiento y relacionados con la función sexual ($P < 0,001$).²¹¹ La vilazodona no se asoció con un cambio de peso relevante clínicamente en los ensayos a corto plazo. En un estudio abierto de 1 año sobre la vilazodona, entre los casos observados el peso aumentó en promedio 1,7 kg.²¹²

Vortioxetina

La vortioxetina es un antidepresivo de reciente aprobación con actividad multimodal que actúa como un antagonista de los receptores de la serotonina 5-HT₃, 5-HT₇ y 5-HT_{1D}, un agonista parcial del receptor de la serotonina 5-HT_{1B}, un agonista del receptor de la serotonina 5-HT_{1A} y un inhibidor del transportador de serotonina in vitro. Se ha comprobado que la vortioxetina puede aumentar las concentraciones extracelulares de serotonina, dopamina y noradrenalina en la corteza prefrontal medial y el hipocampo ventral. El aumento y la combinación de la vortioxetina con otros serotoninérgicos, triptófano, 5-HT o IMAO pueden provocar el síndrome serotoninérgico. La vortioxetina no tiene efectos importantes colinérgicos, antihistaminérgicos y α_1 -adrenérgicos de bloqueo. Es metabolizada principalmente por CYP450 2D6. La semivida terminal de la vortioxetina es de unas 66 h. El tratamiento con vortioxetina se inicia típicamente con 10 mg de dosis una vez al día y se ajusta por incrementos de 20 mg una vez al día, si fuera necesario; la dosis puede reducirse 5 mg diarios, en caso necesario, según la tolerabilidad. En $\geq 5\%$ de los pacientes que recibieron vortioxetina se refirieron episodios de náuseas, sequedad de boca, diarrea, nasofaringitis, cefalea, mareo, somnolencia, vómitos, dispepsia, estreñimiento y fatiga.²¹³ Las tasas de disfunción sexual derivada del tratamiento en los grupos de vortioxetina fueron similares a las de placebo.²¹³ En un estudio de extensión abierto de 52 semanas, la vortioxetina se asoció con un aumento de peso mínimo.²¹⁴ Los datos presentados recientemente señalan que la vortioxetina puede ofrecer la ventaja adicional de unos claros efectos procognitivos.

Ritanserina

La ritanserina, un antagonista de la serotonina 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C}, no ha sido aprobada por la FDA, pero está disponible en Europa. Un estudio controlado con placebo reveló que la ritanserina es eficaz en el tratamiento del trastorno distímico,²¹⁵ mientras que un estudio independiente encontró que la ritanserina tenía una eficacia comparable a la amitriptilina en pacientes con depresión y cefaleas crónicas.²¹⁶ La ritanserina parece eficaz contra la depresión en dosis de más de 5 mg.

Agomelatina

La agomelatina, un fármaco nuevo, es un antagonista selectivo de 5-HT_{2C} y actúa como un agonista de los receptores de la melatonina MT₁ y MT₂. Hasta la fecha, al menos dos ensayos controlados con placebo han indicado que la agomelatina (25 mg) es más eficaz que placebo y tiene una eficacia comparable a los ISRS en el tratamiento del TDM,²¹⁷⁻²¹⁹ y es también comparable al ISRS paroxetina en el TDM.²¹⁷ La agomelatina ha sido aprobada para el tratamiento de la depresión en Europa, pero no en EE. UU.

Buspirona y gepirona

La buspirona y la gepirona actúan como agonistas completos en los autorreceptores de la serotonina 5-HT_{1A} y, en general, pero no de forma exclusiva, son agonistas parciales en los receptores postsinápticos de la serotonina 5-HT_{1A}.²⁹ La buspirona ha sido aprobada por la FDA como tratamiento para la ansiedad y no para la depresión, mientras que la gepirona no tiene autorización de la FDA. No obstante, varios ensayos doble ciego indican que la buspirona²²⁰⁻²²³ y la gepirona²²⁴⁻²²⁸ son más eficaces que placebo en el tratamiento del TDM.

Una ventaja de la gepirona, y tal vez de la bupirona, es que su uso no parece guardar relación con mayor incidencia de aumento de peso o efectos secundarios sexuales que placebo, al menos durante la fase aguda de tratamiento de la depresión.²²⁸ Las dosis eficaces de bupirona y gepirona para la depresión están comprendidas entre 30 y 90 mg y entre 20 y 80 mg, respectivamente. Los efectos secundarios son similares para estos dos fármacos e incluyen cefalea, mareo, malestar, náuseas e insomnio.^{222,229}

Antagonistas de receptores α_2 -adrenérgicos

Mirtazapina

La mirtazapina es tan eficaz como los IRSS²³⁰ y la venlafaxina^{231,232} en el tratamiento del TDM. Muestra una farmacocinética lineal en un intervalo de dosis de 15 a 80 mg y su semivida de eliminación está comprendida entre 20 y 40 h, compatible con el tiempo para que alcance el estado estacionario (4-6 días). La biotransformación está mediada principalmente por las isoenzimas CYP2D6 y CYP3A4. Los inhibidores de estas isoenzimas, como la paroxetina y la fluoxetina, provocan concentraciones plasmáticas de mirtazapina moderadamente elevadas, mientras que la mirtazapina tiene efectos inhibidores escasos en las isoenzimas CYP; por tanto, la farmacocinética de los fármacos coadministrados se ve muy influida por la mirtazapina. Esta se asocia con más sedación y aumento de peso que los ISRS.²³³⁻²³⁶ El uso extenso de la mirtazapina como fármaco de primera línea en depresión se ha limitado principalmente por sus efectos sedantes y por el aumento de peso.²³⁷ Además de sedación y aumento de peso, entre los efectos secundarios comunes asociados con la mirtazapina se incluyen mareo, sequedad de boca, estreñimiento e hipotensión ortostática. Debido al bloqueo de los receptores 5-HT₂ y 5-HT₃, la mirtazapina se ha relacionado con un menor riesgo de cefaleas²³³ y náuseas^{233-235,238,239} que los ISRS. El tratamiento con mirtazapina se asocia también con menor incidencia de disfunción sexual que los ISRS.^{141,234} Por otra parte, el cambio a mirtazapina puede aliviar la disfunción sexual inducida por los ISRS.²⁴⁰ Rara vez se ha referido una neutropenia grave (1 caso por cada 1.000 pacientes) con una relación incierta con el fármaco, pero, como en otros psicotrópicos, el inicio de la infección y la fiebre debe instar al paciente a ponerse en contacto con su médico. El fármaco alcanza su mayor eficacia en dosis de 30 a 45 mg (aunque se han usado 60 mg/día en casos resistentes) normalmente en una sola dosis antes de dormir. Disponible en comprimidos de 15, 30 y 45 mg y en una formulación de comprimidos soluble oralmente de 15, 30 y 45 mg, la dosis baja puede ser subóptima, y, comparada con la de 15 mg, la dosis de 30 mg también puede ser menos, o al menos no más, sedante, posiblemente debido a los efectos noradrenérgicos obtenidos para esa dosis. En los ancianos la dosis de inicio diaria puede ser de solo 7,5 mg.

Mianserina

La mianserina cuenta con aprobación para la depresión en Europa, pero no por parte de la FDA. Los estudios doble ciego refieren una eficacia de mianserina en el tratamiento del TDM equivalente a los ATC.²⁴¹⁻²⁴³ Los efectos secundarios más comunes son somnolencia, aumento de peso, sequedad de boca, problemas de sueño, temblor y cefaleas.²⁴⁴ Las dosis

diarias eficaces de la mianserina están comprendidas entre 30 y 60 mg, normalmente antes de dormir.

Antidepresivos tricíclicos y cíclicos relacionados

Las preparaciones orales de los ATC y otros fármacos relacionados se absorben de forma rápida y completa en el aparato digestivo; un alto porcentaje de una dosis oral es metabolizada por el hígado a medida que pasa a través de la circulación portal (efecto de primer paso). Los ATC son metabolizados por las enzimas microsómicas del hígado; las aminas terciarias son primero monodesmetiladas para producir compuestos que están todavía activos. De hecho, los metabolitos de desmetilo de amitriptilina e imipramina son la nortriptilina y la desipramina, respectivamente, y se comercializan como antidepresivos. Otras vías metabólicas importantes son la hidroxilación (que puede producir compuestos parcialmente activos) y la conjugación con ácido glucurónico para producir compuestos inactivos. Los ATC son altamente lipófilos, lo que significa que la fracción libre pasa fácilmente al encéfalo y otros tejidos. También están unidos en gran medida a las proteínas plasmáticas. Dada su lipofilia y su unión a proteínas, en casos de sobredosis no se eliminan eficazmente por hemodiálisis. El curso temporal del metabolismo y la eliminación es bifásico, aproximadamente la mitad de la dosis se elimina en 48-72 h y el resto, unido con fuerza a los tejidos y las proteínas plasmáticas, es excretado lentamente durante varias semanas. Existe una variación considerable entre las personas en lo referente a la tasa metabólica de los antidepresivos cíclicos basada en factores genéticos, la edad y los fármacos que se toman de forma concomitante. De hecho, cuando se combinan las diferencias metabólicas con la variación en el grado de unión a proteínas, pueden encontrarse diferencias interpersonales de hasta 300 veces en las concentraciones de fármaco eficaces.

Aunque la eficacia global de los ATC en el tratamiento de la depresión es equivalente a la de los ISRS,²⁴⁵ suelen tener considerablemente más efectos secundarios y, debido a su capacidad de bloquear los receptores antes mencionados, así como el canal del sodio,²⁴⁶ los ATC son a menudo arritmógenos²⁴⁷ y epileptógenos²⁴⁸ cuando se toman en cantidades muy elevadas (por encima de las terapéuticas). Como consecuencia, rara vez se escogen como fármacos de primera línea en el tratamiento de la depresión.⁸⁴ Además, varios estudios indican también que los ATC pueden ser más eficaces que los ISRS en el tratamiento de la depresión melancólica o en el de pacientes deprimidos con ciertos problemas médicos concomitantes.²⁴⁹⁻²⁵³ Por otra parte, tal vez debido a su capacidad para inhibir la recaptación de serotonina y noradrenalina, así como para bloquear los canales del sodio, los ATC parecen más eficaces para el tratamiento del dolor neuropático que los ISRS.²⁵⁴ De hecho, los resultados de un metaanálisis independiente revelan que los ATC son superiores a los ISRS en el tratamiento de diversos trastornos somáticos/dolorosos (como cefaleas, fibromialgia, síndrome del intestino irritable, dolor idiopático, acúfenos y fatiga crónica) que se diagnostican a menudo en pacientes con depresión crónica.²⁵⁵ Los ATC pueden subdividirse en aminas terciarias y secundarias (sus derivados de aminas secundarias desmetilados). Por otra parte, la maprotilina, que se clasifica como un antidepresivo tetracíclico, se agrupa por lo general con los ATC, debido a sus semejanzas en la dosificación, el mecanismo de acción y los efectos secundarios. Los ATC de aminas terciarias incluyen la amitriptilina, la imipramina, la trimipramina, la clomipramina y la doxepina. Los de aminas secundarias son la nortriptilina, la desipramina, la protriptilina y la amoxapina.

Perfil de efectos secundarios

En general, los efectos secundarios de los ATC y los antidepresivos cíclicos relacionados son más difíciles de tolerar para los pacientes que los asociados a los nuevos fármacos (tabla 43-2) y probablemente explican la mayor tasa de abandonos de los ISRS.²⁵⁶ Así pues, el tratamiento se inicia típicamente con dosis inferiores (p. ej., 10 mg/día para imipramina) para reducir el riesgo de acontecimientos adversos y de una suspensión prematura. El perfil de efectos secundarios de los ATC puede subdividirse de acuerdo con su afinidad relativa por una serie de receptores y transportadores de la monoamina. En conjunto, los ATC de aminas secundarias suelen provocar menos efectos secundarios anticolinérgicos, antihistaminérgicos y relacionados con anti- α_1 que los de aminas terciarias. La amoxapina es el único ATC con un antagonismo documentado e importante por el receptor de la dopamina D₂.⁴⁹ Por tanto, se han publicado informes de casos de distonía y discinesia tardía relacionados con el tratamiento con amoxapina,^{257,258} y este fármaco debe evitarse en pacientes con depresión concomitante y enfermedad de Parkinson.²⁵⁹

Tabla 43-2

Perfil de efectos secundarios de los antidepresivos tricíclicos e inhibidores de la monoaminoxidasa

Categoría y fármaco	Potencia sedante	Potencia anticolinérgica	Potencia de hipotensión ortostática	Dosis diaria habitual en adultos(mg/día)	Dosificación (mg/día)
Compuestos tricíclicos y cíclicos relacionados *					
Amitriptilina	Alta	Muy alta	Alta	150-200	75-300
Amoxapina	Baja	Moderada	Moderada	150-200	75-300
Clomipramina	Alta	Alta	Alta	150-200	75-250
Desipramina	Baja	Moderada (la menor de los tricíclicos)	Moderada	150-200	75-300
Doxepina	Alta	Alta	Moderada	150-200	75-300
Imipramina	Moderada	Alta	Alta	150-200	75-300
Maprotilina	Moderada	Baja	Moderada	150-200	75-225
Nortriptilina	Moderada	Moderada	La menor de los tricíclicos	75-100	40-150
Protriptilina	Baja	Alta	Baja	30	10-60
Trimipramina	Alta	Moderada	Moderada	150-200	75-300
Inhibidores de la monoaminoxidasa					
Isocarboxacida	—	Muy baja	Alta	30	20-60
Fenelcina	Baja	Muy baja	Alta	60-75	30-90

Categoría y fármaco	Potencia sedante	Potencia anticolinérgica	Potencia de hipotensión ortostática	Dosis diaria habitual en adultos(mg/día)	Dosificación (mg/día)
Tranilcipromina	—	Muy baja	Alta	30	20-90

Tomado de Rosenbaum JF, Arana GW, Hyman SE, et al., editors: Handbook of psychiatric drug therapy, ed 5, Philadelphia, 2005, Lippincott Williams & Wilkins.

* Todos los compuestos tricíclicos y cíclicos relacionados tienen un potencial arritmógeno cardíaco bien establecido.

Los efectos secundarios relacionados con los anticolinérgicos proceden de la afinidad de los ATC por los receptores muscarínicos colinérgicos e incluyen típicamente sequedad de boca, visión borrosa, estreñimiento, dificultad para iniciar la micción, taquicardia, dificultades de memoria y problemas con la eyaculación. Finalmente, debido a sus efectos anticolinérgicos, los ATC deben evitarse en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho e hipertrofia prostática, ya que los síntomas relacionados con estos trastornos pueden empeorar a causa de estos efectos anticolinérgicos.

Los efectos secundarios antihistaminérgicos relacionados proceden del bloqueo del receptor histaminérgico H₁ e incluyen de forma característica aumento del apetito, ganancia de peso, sedación y fatiga. El aumento de peso con los ATC puede ser importante, con un promedio de 0,5 a 1,5 kg al mes de tratamiento.²⁶⁰ Como consecuencia, los ATC pueden complicar el manejo de la diabetes y empeorar el control glucémico, por lo que deberían evitarse si fuera posible en personas diabéticas.²⁶¹ Los ATC pueden tener también efectos hiperlipidémicos, para complicar así su utilización a largo plazo en pacientes con hiperlipidemia.²⁶² La xerostomía secundaria a los efectos anticolinérgicos y antihistaminérgicos también puede elevar el riesgo de afecciones en la boca, en particular caries dental.²⁶³

La hipotensión ortostática y la taquicardia refleja podrían explicarse por el antagonismo de los receptores α_1 -adrenérgicos. Según se cree, es menos probable que la nortriptilina provoque hipotensión ortostática que los ATC de aminas terciarias, como la imipramina;^{264,265} sin embargo, la afinidad de la nortriptilina por el receptor α_1 -adrenérgico, aunque inferior que la afinidad de la mayoría de los ATC, es en realidad muy superior (p. ej., en un factor de dos) que la afinidad de la desipramina y la protriptilina.⁵⁰ Por otra parte, la homocigosidad por los alelos 3435T de ABCB1, el gen de resistencia a múltiples fármacos que codifica una P-glicoproteína (P-gp) reguladora del paso de numerosas sustancias a través de la barrera hematoencefálica, parece ser un factor de riesgo de la aparición de hipotensión postural inducida por la nortriptilina.²⁶⁶ La hipotensión postural inducida por antidepresivos en los ancianos puede aumentar, a su vez, el riesgo de caídas y fracturas (p. ej., fracturas de cadera).²⁶⁷ Aunque con menor probabilidad de caídas o fracturas, el potencial sedante de distintos ATC es también una consideración importante en jóvenes con depresión, ya que este efecto puede incrementar el riesgo de mortalidad por accidentes automovilísticos. De hecho, en una revisión reciente²⁶⁸ se constató que los antidepresivos sedantes (dotiepina, amitriptilina, imipramina, doxepina y mianserina) eran responsables de problemas de

conducción en las pruebas normalizadas en carretera comparables a los encontrados en conductores con concentraciones de alcohol en sangre de 0,8 mg/ml, mientras que en los antidepresivos no sedantes (moclobemida, fluoxetina, paroxetina, venlafaxina y nefazodona) no se determinaron efectos adversos en el rendimiento al volante. Los ATC también pueden provocar disfunción sexual y sudoración excesiva.

La capacidad de los ATC de inhibir el canal del sodio también puede producir cambios electrocardiográficos en personas sensibles (p. ej., en pacientes después de un infarto de miocardio, así como en pacientes con bloqueo cardíaco bifascicular, bloqueo de rama izquierda o un intervalo QT prolongado), incluso en dosis terapéuticas,²⁶⁹ y, dado que los especialistas actuales en psicofarmacología tienen acceso a multitud de opciones terapéuticas alternativas, en estos pacientes deberían evitarse los ATC. Debido a la inhibición de los canales del sodio y los receptores colinérgicos, los ATC también comportan un riesgo de convulsiones. La maprotilina y la clomipramina se consideran los ATC con mayor riesgo de convulsiones.²⁷⁰ Este riesgo combinado de convulsiones y arritmia hace de los ATC los fármacos menos seguros en caso de sobredosis.²⁷¹

Prescripción de antidepresivos tricíclicos y cíclicos relacionados

Aparte del electrocardiograma (ECG), en general, en adultos sanos no están indicadas otras pruebas antes de iniciar un curso de ATC. Este curso se empieza con una dosis baja seguida por aumentos graduales hasta alcanzar el intervalo terapéutico. La determinación de la dosis correcta de ATC para un paciente incluye a menudo un proceso de prueba y error. El error más habitual que deriva en un fracaso del tratamiento es una posología inadecuada. En adultos sanos, la dosis de inicio típica es de 25 a 50 mg de imipramina o su ATC equivalente. La nortriptilina tiene aproximadamente el doble de potencia; así pues, su dosis de inicio es de 10 a 25 mg. En algunas situaciones clínicas, especialmente en los ancianos y en pacientes con trastorno de angustia, puede ser necesario comenzar con dosis más bajas (de 10 mg de imipramina o el equivalente) debido a una intolerancia a los efectos secundarios. Por lo común, los ATC se administran una vez al día antes de dormir para ayudar a la observancia de la prescripción y, cuando se utilizan compuestos sedantes, ayudan a conciliar el sueño. Se utilizan dosis divididas si los pacientes tienen efectos secundarios relacionados con los valores máximos. La dosificación puede incrementarse 50 mg cada 3 o 4 días, si lo permiten los efectos secundarios, hasta alcanzar una dosis de 150 a 200 mg de imipramina o su equivalente antes de dormir (v. [tabla 43-1](#)). Si no existe respuesta terapéutica en 3 o 4 semanas, la dosis debe aumentarse lentamente, de nuevo si lo permiten los efectos secundarios. La dosificación máxima de la mayoría de los ATC es el equivalente a 300 mg/día de imipramina, aunque de forma ocasional los pacientes que metabolizan el fármaco rápidamente pueden admitir dosis más altas. De los antidepresivos cíclicos disponibles en la actualidad, solo cuatro fármacos (imipramina, desipramina, amitriptilina y nortriptilina) se han estudiado lo suficiente para establecer generalizaciones acerca del valor de sus concentraciones sanguíneas en el tratamiento de la depresión. Los valores séricos de los otros antidepresivos cíclicos no se han investigado suficientemente bien para considerarse su significación clínica, aunque pueden confirmar la presencia del fármaco o documentar concentraciones séricas extremadamente altas. Existe un amplio intervalo de dosis eficaces para los ATC. Las dosis típicas de los antidepresivos son de 100 a 300 mg/día para la imipramina. Algunas evidencias apuntan a una relación entre los valores séricos de los ATC y la respuesta clínica. Perry et al.²⁷² agruparon y analizaron todos los estudios disponibles

que investigaban la relación entre los valores sanguíneos de ATC y la respuesta clínica con la utilización de curvas características del receptor. La relación entre la respuesta clínica y las concentraciones en sangre de la desipramina era lineal, con una concentración umbral en plasma para la respuesta terapéutica superior o igual a 116 ng/ml (tasas de respuesta: 51 frente al 15% en pacientes con valores por encima o por debajo de este umbral, respectivamente). Los ATC restantes mostraban una relación curvilínea (curva en «U» inversa) entre la concentración en sangre y la respuesta clínica. Los intervalos óptimos para nortriptilina, imipramina «total» (imipramina más desipramina) y amitriptilina «total» (amitriptilina más nortriptilina) (con sus tasas de respuesta correspondientes dentro y fuera del intervalo de la concentración) fueron de 58 a 148 ng/ml (66 frente al 26%), de 175 a 350 ng/ml (67 frente al 39%) y de 93 a 140 ng/ml (50 frente al 30%), respectivamente. Las concentraciones de nortriptilina son las mejor estudiadas entre los antidepresivos. Algunos investigadores opinan que dichos estudios revelan un patrón más complejo que con la imipramina o la desipramina, una correlación en forma de «U» invertida con la mejoría clínica, que a veces se denomina ventana terapéutica. La mejoría clínica está relacionada con valores de 50 a 150 ng/ml. No se conoce el motivo de la poderosa respuesta con dosis superiores a 150 ng/ml, aunque no parece relacionado con ninguna toxicidad mensurable. Por otra parte, el número de personas en estudios bien diseñados que indican la existencia de una ventana es bajo, por lo cual no todos los investigadores opinan que se trate de una evidencia adecuada que sostenga el concepto de ventana terapéutica. Los estudios sobre las concentraciones de amitriptilina no arrojaron concordancias acerca de la utilidad de dichas concentraciones, de manera que distintos investigadores han encontrado una relación lineal, curvilínea o, simplemente, ausencia de relación. Cuando se utilizan, las concentraciones sanguíneas deben obtenerse una vez que el fármaco haya alcanzado valores estacionarios (al menos 5 días después de un cambio en la dosificación en los adultos sanos; más tiempo en los ancianos) y entre 10 y 14 h después de la última dosis oral. En los ATC pueden aparecer síntomas relacionados con la suspensión brusca que representan en parte una respuesta colinérgica e incluyen trastornos digestivos, malestar, escalofríos, coriza y dolor muscular.

Utilización de antidepresivos tricíclicos y cíclicos relacionados durante el embarazo y el período posparto

Los datos de que se dispone sobre la utilización de ATC durante el embarazo son limitados. Aunque se han publicado informes de malformaciones congénitas relacionadas con el uso de ATC, la asociación causal no es convincente. En conjunto, los ATC pueden ser seguros, pero, dada la falta de seguridad contrastada, estos fármacos deben evitarse durante el embarazo, salvo que las indicaciones sean apremiantes. Las mujeres embarazadas con riesgo de depresión grave podrían continuar el tratamiento con ATC. Esta decisión se tomará siempre después de un estudio muy minucioso y de una extensa consideración de los beneficios y los factores de riesgo. Por la mayor experiencia clínica de que se dispone, en el embarazo podrían preferirse los fármacos antiguos, como la imipramina, frente a los nuevos. Al parecer, los ATC se secretan en la leche materna. Como se desconocen sus efectos en el crecimiento y el desarrollo normal, en las madres que toman ATC debe desaconsejarse la lactancia materna.

Sobredosis con antidepresivos tricíclicos y cíclicos relacionados

A menudo, las dosis agudas de más de 1 g de ATC son tóxicas, a veces mortales. Pueden producirse fallecimientos por arritmias cardíacas, hipotensión o convulsiones incontrolables. Cuando se sospeche sobredosis deben obtenerse los valores séricos, tanto por la información distorsionada que pueden proporcionar los pacientes o sus allegados como porque la biodisponibilidad oral con dosis muy grandes de estos compuestos no se conoce bien. No obstante, las concentraciones séricas del compuesto original y de sus metabolitos activos aportan información menos específica acerca de la gravedad de la sobredosis de lo que cabría esperar. Los valores séricos de más de 1.000 ng/ml se asocian a una sobredosis grave, al igual que los incrementos en la duración de QRS del ECG de 0,1 s o más. Sin embargo, pueden producirse consecuencias graves de sobredosis con ATC con concentraciones séricas inferiores a 1.000 ng/ml y con una duración de QRS menor de 0,1 s. En sobredosis agudas, casi todos los síntomas se desarrollan en 12 h.

Los efectos antimuscarínicos son importantes, entre ellos sequedad de las membranas mucosas, piel seca y caliente, midriasis, visión borrosa, disminución de la motilidad intestinal y, a menudo, retención urinaria. Puede producirse depresión del SNC (desde la somnolencia al coma) o un delirium agitado. Los efectos depresores del SNC de los antidepresivos cíclicos se ven potenciados por la ingesta de alcohol, benzodiazepinas y otros hipnóticos sedantes. Pueden aparecer convulsiones y, en sobredosis graves, parada respiratoria. La toxicidad cardiovascular representa un peligro especial ([cuadro 43-3](#)). A menudo aparece hipotensión, incluso con el paciente en posición supina.

Cuadro 43-3 Interacciones farmacológicas con antidepresivos cíclicos

Empeoran la sedación

Alcohol
Antihistamínicos
Antipsicóticos
Barbitúricos, hidrato de cloral y otros sedantes

Empeoran la hipotensión

α -metildopa
Bloqueantes β -adrenérgicos (p. ej., propranolol)
Clonidina
Diuréticos
Antipsicóticos de baja potencia

Cardiotoxicidad aditiva

Quinidina y otros antiarrítmicos tipo 1
Tioridacina, mesoridacina, pimocida, ciprasidona

Toxicidad anticolinérgica aditiva

Antihistamínicos (difenhidramina y otros)

Antiparkinsonianos (benzotropina y otros)
Antipsicóticos de baja potencia, especialmente tioridacina
Somníferos de venta sin receta
Antiespasmódicos gastrointestinales y antidiarreicos

Otros

Los tricíclicos pueden aumentar los efectos de la warfarina
Los tricíclicos pueden bloquear los efectos de la guanetidina

Tomado de Rosenbaum JF, Arana GW, Hyman SE, et al., editors: Handbook of psychiatric drug therapy, ed 5, Philadelphia, 2005, Lippincott Williams & Wilkins.

Pueden desarrollarse distintas arritmias, entre ellas taquicardia supraventricular, taquicardia ventricular o fibrilación, y diversos grados de bloqueo cardíaco, incluido un bloqueo cardíaco completo.

Interacciones farmacológicas

Los antidepresivos cíclicos presentan diversas interacciones farmacodinámicas y farmacocinéticas entre fármacos que pueden acentuar la toxicidad de otros fármacos (v. [cuadro 43-3](#)).

Inhibidores de la monoaminooxidasa

Los IMAO se absorben bien después de la administración oral. También existe una forma transdérmica de selegilina que ha sido aprobada por la FDA para el tratamiento de la depresión. Dado que los IMAO inhiben irreversiblemente las enzimas, para que se reanude la función enzimática después de la suspensión pueden ser necesarias 2 semanas (el tiempo que tarda la síntesis de novo de la enzima). El metabolismo de los IMAO no se conoce bien. La selegilina y la TCP tienen metanfetamina y anfetamina como metabolitos. Existe cierta controversia sobre si la fenelcina es escindida y acetilada en el hígado. Se sabe que un número cuantificable de personas son acetiladores lentos (un porcentaje elevado de asiáticos y aproximadamente el 50% de los blancos y los negros), pero apenas se dispone de evidencias sobre si la velocidad de acetilación para esta clase de fármacos es clínicamente significativa. Tiene importancia clínica la observación de que en el metabolismo de los IMAO no parece influir el uso de anticonvulsivos.

Aunque la eficacia global de los IMAO no difiere de la de otros antidepresivos de uso común en el tratamiento del TDM, su utilización se ve limitada considerablemente por el riesgo de acontecimientos adversos potencialmente mortales, como crisis de hipertensión y síndromes serotoninérgicos, y por las estrictas restricciones en la dieta que son necesarias para reducir al mínimo estos riesgos. Como resultado, rara vez se escogen como fármacos de primera línea en el tratamiento de la depresión;⁸⁴ su empleo se limita principalmente al tratamiento de depresiones resistentes, ya sea como estrategia de «paso siguiente» en una depresión resistente a los ATC²⁷³⁻²⁷⁹ o incluso en depresiones resistentes a diversos antidepresivos.²⁸⁰⁻²⁸⁴ Las dosis elevadas del IMAO TCP (90-170 mg/día) también pueden ser eficaces en

pacientes con depresión que no tienen una mejoría suficiente durante el tratamiento con dosis más bajas.²⁸⁵ Por otra parte, tal vez debido a su capacidad de inhibir la recaptación de dopamina, además de serotonina y noradrenalina, los IMAO parecen más eficaces que los ATC²⁸⁶ en el tratamiento de la depresión atípica (caracterizada por reactividad del estado de ánimo, además de síntomas como hipersomnia, hiperfagia, fatiga extrema y sensibilidad de rechazo). En paralelo, aunque los IMAO también parecen eficaces en el tratamiento de la fatiga en la fibromialgia o el síndrome de fatiga crónica,²⁸⁷⁻²⁹¹ cuatro de cinco estudios realizados no muestran ningún efecto de los ISRS en la fatiga.²⁹²⁻²⁹⁶ Aunque hasta la fecha no se dispone de estudios doble ciego que comparen la eficacia relativa de los IMAO con respecto a los ISRS o los ATC en el tratamiento de la fatiga en casos de depresión, estos estudios señalan una posible ventaja en favor de los IMAO sobre los ISRS.

En el aparato digestivo y en el hígado, la MAO cataboliza una serie de aminoras presoras de la dieta (como la dopamina, la tiramina, la triptamina y la feniletilamina).⁵² Por este motivo, el consumo de alimentos con alto contenido en aminoras mientras se toman IMAO puede precipitar crisis hipertensivas, caracterizadas por hipertensión, hiperpirexia, taquicardia, temblor y arritmias cardíacas.⁵³ Esta misma reacción puede tener lugar también durante la coadministración de dopaminérgicos e IMAO, mientras que la coadministración de los IMAO con otros antidepressivos potenciadores de la serotonina podría derivar en un síndrome serotoninérgico debido a concentraciones tóxicas de la serotonina en el SNC. El síndrome serotoninérgico se caracteriza por alteraciones en la cognición (desorientación, confusión), la conducta (agitación, inquietud), la función del sistema nervioso autónomo (fiebre, escalofríos, diaforesis, diarrea) y la actividad neuromuscular (ataxia, hiperreflexia y mioclonía).⁵⁴⁻⁵⁶ Como la restauración de la actividad enzimática de la MAO requiere en torno a 14 días, estos alimentos o medicaciones deberán evitarse durante 2 semanas tras la suspensión de un IMAO irreversible («período de lavado de los IMAO»). Los antidepressivos serotoninérgicos y dopaminérgicos se suspenden típicamente 2 semanas antes del inicio de un IMAO, con la excepción de la fluoxetina, que debe interrumpirse 5 semanas antes debido a su semivida relativamente larga. Además de su formulación oral, la selegilina está disponible también en forma transdérmica (parche), designada para reducir al mínimo la inhibición de las enzimas MAO presentes en las mucosas que revisten el aparato digestivo. El tratamiento del TDM con selegilina transdérmica parece eficaz^{297,298} y también seguro, incluso en ausencia de una dieta con restricciones de tiramina.²⁹⁸ Aunque raro, cuando se combina la selegilina oral con los serotoninérgicos, sobre todo los ISRS, puede producirse el síndrome serotoninérgico.²⁹⁹ No se ha estudiado el riesgo de estas interacciones farmacológicas con la formulación transdérmica de la selegilina.

Perfil de efectos secundarios

Entre los efectos secundarios más comunes de los IMAO se incluyen hipotensión postural, insomnio, agitación, sedación y disfunción sexual, aunque la incidencia de la disfunción sexual es menor que con los ISRS.³⁰⁰ Otros efectos secundarios son cambio de peso, sequedad de boca, estreñimiento y dificultad para iniciar la micción.⁵¹ Se han referido neuropatías periféricas, que pueden prevenirse mediante un tratamiento concomitante con piridoxina.³⁰¹ En la [tabla 43-2](#) se muestra una lista de los efectos secundarios de los IMAO. Los pacientes ancianos pueden desarrollar estreñimiento o retención urinaria. Alternativamente, se han referido náuseas y diarrea en algunos pacientes. También pueden producirse sudoración, rubefacción o escalofríos. En casos raros, con la fenelcina aparece

hepatotoxicidad (potencialmente grave). Los edemas periféricos asociados probablemente a los efectos del fármaco en los vasos pequeños pueden ser difíciles de tratar. Por último, algunos pacientes se quejan de espasmos musculares o sensaciones tipo calambre eléctrico.

Restricciones en la dieta e interacciones farmacológicas

Tal como se ha indicado anteriormente, el tratamiento con IMAO comporta un riesgo de crisis hipertensivas. Para reducir este riesgo al mínimo, los pacientes tratados con IMAO deben seguir un régimen dietético estricto que excluya aquellos alimentos y bebidas con un alto contenido de aminas en la dieta, lo que incluye todos los quesos curados; la nata agria; el yogur; las carnes secas o fermentadas (salchichas, pastrami, pepperoni, salchichón a la pimienta, louza, lingiça, chorizo); las vísceras (hígado, mollejas, riñones, callos, sesos); las fabáceas (lentejas, guisantes); concentrados de extracto de levadura (marmite); el chucrut; la salsa de soja y otros productos de soja; los plátanos y los aguacates demasiado maduros; las berenjenas; las espinacas; el pescado adobado, seco o salteado; el caviar; las huevas de pescado (tarama), y los alimentos que contengan glutamato monosódico (MSG). Los pacientes deben evitar, asimismo, el consumo de bebidas con cafeína y la mayor parte de las bebidas alcohólicas, en particular cerveza de barril y vino tinto, así como también algunos vinos blancos, incluidos los aromatizados con resina (retsina), los botirizados (sauternes, cadillac, loupjac, monbazillac, coteaux du layon, Alsace tardío, tokaji aszú, trockenbeerenausle), los envejecidos (jerez) y otros (Riesling, vermut). Los simpaticomiméticos, tanto prescritos como sin receta (seudofedrina, efedrina, oximetazolina, dextroanfetamina y metilfenidato), los potentes antidepresivos noradrenérgicos y dopaminérgicos, el dextrometorfano y la meperidina pueden precipitar también las crisis hipertensivas. Por otra parte, como se ha señalado anteriormente, la combinación de los IMAO con potentes serotoninérgicos (como los ATC, los ISRS y otros) comporta un riesgo de síndrome serotoninérgico. Los IMAO deben utilizarse con precaución en los pacientes con diabetes (debido al posible efecto potenciador de la hipoglucemia oral y al empeoramiento de la hipoglucemia).

Dosificación

Las dosificaciones óptimas para los IMAO varían de unos fármacos a otros. Inicialmente, los IMAO se administran en dosis bajas, con incrementos graduales si lo permiten los efectos secundarios. Puede desarrollarse cierta tolerancia a los efectos secundarios, como, por ejemplo, a la hipotensión postural. La fenelcina suele iniciarse en dosis de 15 mg dos veces al día (7,5-15 mg/día en los ancianos), la isocarboxácida en 10 mg dos veces al día y la TCP en 10 mg dos veces al día (5-10 mg/día en los ancianos). Las dosis pueden aumentarse de 15 mg semanales para la fenelcina y 10 mg semanales para la isocarboxácida y la TCP (si los efectos secundarios lo permiten) a 45-60 mg/día para fenelcina (30-60 mg/día en los ancianos) y 30-40 mg/día para las otras. Pueden requerirse dosis de hasta 90 mg/día de estos fármacos, aunque superen las recomendaciones del fabricante. Cuando remiten los síntomas depresivos, las dosis terapéuticas completas protegen frente a recaídas, aunque en el tratamiento de pacientes con IMAO son comunes los ajustes de dosis con el tiempo para abordar los efectos secundarios o la respuesta clínica. En la selegilina transdérmica, la dosis mínima eficaz comunicada es 6 mg/día. Resulta prudente reducir progresivamente los IMAO durante 2 semanas o más cuando corresponda, ya que se han comunicado reacciones en casos

de suspensión brusca. La experiencia con el uso de IMAO en el embarazo es escasa. Por ello debe evitarse su empleo.

En todos los IMAO los pacientes han comunicado un aumento de peso y, en ocasiones, pérdida de peso (sobre todo con TCP). Se producen efectos secundarios tipo anticolinérgico, aunque no se deben a antagonismo muscarínico. Estos efectos secundarios son menos graves que los observados en los ATC, si bien los pacientes con fenelcina pueden experimentar sequedad de boca. Los ancianos pueden desarrollar estreñimiento o retención urinaria. Algunos pacientes han referido náuseas y diarrea. También son posibles síntomas de sudoración, rubefacción o escalofríos. Raras veces aparece hepatotoxicidad con la fenelcina, potencialmente grave. El edema periférico como probable reflejo de los efectos del fármaco en los vasos pequeños puede ser difícil de abordar. Finalmente, algunos pacientes se quejan de espasmos musculares o sensaciones de calambre eléctrico. Estas últimas pueden responder al clonacepam, aunque la aparición de síntomas neurológicos o neuropáticos puede reflejar una interferencia en la absorción de vitamina B₆ que debería mejorar con suplementos dietéticos de piridoxina (vitamina B₆) de 50 a 100 mg/día.

Sobredosis

Los IMAO son extremadamente peligrosos en caso de sobredosis. Dado que circulan en concentraciones muy bajas en el suero y son difíciles de detectar, no se dispone de datos suficientes sobre sus valores tóxicos o terapéuticos séricos. Las manifestaciones de toxicidad pueden aparecer con lentitud, a menudo tardan 12 h y necesitan 24 h para llegar al máximo; así pues, incluso si los pacientes están aparentemente bien desde el punto de vista clínico en el servicio de urgencias, deben ser ingresados para su observación si han sufrido una sobredosis importante. Tras un período asintomático puede aparecer un síndrome serotoninérgico, con hiperpirexia y excitación autónoma. La excitabilidad neuromuscular puede ser suficientemente grave para producir rabiomólisis, con posibilidad de insuficiencia renal. Esta fase de excitación puede seguirse de depresión del SNC y colapso cardiovascular. El paciente puede fallecer pronto por un cuadro de convulsiones o arritmias, o más tarde debido a asistolia, arritmias, hipotensión o insuficiencia renal. Pueden producirse, asimismo, hemólisis y coagulopatía, que contribuyen al riesgo de morbimortalidad.

Interacciones farmacológicas

Las interacciones farmacológicas importantes con los IMAO se recogen en la [tabla 43-3](#).

Tabla 43-3

Interacciones de los inhibidores de la monoaminoxidasa con otros fármacos*

Fármaco	Efecto
Simpaticomiméticos (p. ej., anfetaminas, dopamina, efedrina, adrenalina, isoproterenol, metaraminol, metilfenidato, oximetazolina, noradrenalina, fenilefrina, fenilpropanolamina, pseudoefedrina)	Crisis hipertensivas

Fármaco	Efecto
Meperidina	Fiebre, delirium, hipertensión, hipotensión, excitabilidad neuromuscular, muerte
Hipoglucémicos orales	Descenso adicional de la glucosa sérica
L-DOPA	Crisis hipertensivas
Antidepresivos tricíclicos, [†] duloxetina, venlafaxina, ISRS, clomipramina, triptófano	Fiebre, convulsiones, delirium Náuseas, confusión, ansiedad, escalofríos, hipertermia, rigidez, diaforesis, hiperreflexia, taquicardia, hipotensión, coma, muerte
Bupropión	Crisis hipertensivas

Tomado de Rosenbaum JF, Arana GW, Hyman SE, et al., editors: Handbook of psychiatric drug therapy, ed 5, Philadelphia, 2005, Lippincott Williams & Wilkins.

* Puede incluir selegilina incluso en dosis bajas.

† Tricíclicos e IMAO en ocasiones se utilizan juntos.

ISRS, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; L-DOPA, L-3,4-dihidroxi-L-fenilalanina.

Acceda online a las preguntas de opción múltiple (en inglés) en <https://expertconsult.inkling.com>

Bibliografía

1. Crane GE. The psychiatric side-effects of iproniazid. *Am J Psychiatry*. 1956;112:494–501.
2. Kuhn R. The treatment of depressive states with G22355 (imipramine hydrochloride). *Am J Psychiatry*. 1958;115:459–464.
3. Gershon S, Homberg G, Mattson E, et al. Imipramine hydrochloride: its effects on clinical, autonomic, and psychological functions. *Arch Gen Psychiatry*. 1962;6:96–101.
4. Glowinski J, Axelrod J. Inhibition of uptake of tritiated-noradrenaline in the intact rat brain by imipramine and structurally related compounds. *Nature*. 1964;204:1318–1319.

5. Fava M, Kendler KS. Major depressive disorder. *Neuron*. 2000;28(2):335–341.
6. Hyman SE, Nestler EJ. Initiation and adaptation: a paradigm for understanding psychotropic drug action. *Am J Psychiatry*. 1996;153(2):115–162.
7. Kalia M. Neurobiological basis of depression: an update. *Metabolism*. 2005;54(5 Suppl. 1):24–27.
8. Chen H, Pandey GN, Dwivedi Y. Hippocampal cell proliferation regulation by repeated stress and antidepressants. *Neuroreport*. 2006;17(9):863–867.
9. Rantamaki T, Hendolin P, Kankaanpaa A, et al. Pharmacologically diverse antidepressants rapidly activate brain-derived neurotrophic factor receptor TrkB and induce phospholipase-c gamma signaling pathways in mouse brain. *Neuropsychopharmacology*. 2007;32(10):2152–2162.
10. Richelson E. Interactions of antidepressants with neurotransmitter transporters and receptors and their clinical relevance. *J Clin Psychiatry*. 2003;64(Suppl. 13):5–12.
11. Barbon A, Popoli M, La Via L, et al. Regulation of editing and expression of glutamate alpha-amino-propionic-acid (AMPA)/kainate receptors by antidepressant drugs. *Biol Psychiatry*. 2006;59(8):713–720.
12. Xu H, Chen Z, He J, et al. Synergetic effects of quetiapine and venlafaxine in preventing the chronic restraint stress-induced decrease in cell proliferation and BDNF expression in rat hippocampus. *Hippocampus*. 2006;16(6):551–559.
13. Calabrese F, Molteni R, Maj PF, et al. Chronic duloxetine treatment induces specific changes in the expression of BDNF transcripts and in the subcellular localization of the neurotrophin protein. *Neuropsychopharmacology*. 2007;32(11):2351–2359.
14. Bymaster FP, Katner JS, Nelson DL, et al. Atomoxetine increases extracellular levels of norepinephrine and dopamine in prefrontal cortex of rat: a potential mechanism for efficacy in attention deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2002;27(5):699–711.
15. Miller DK, Wong EH, Chesnut MD, et al. Reboxetine: functional inhibition of monoamine transporters and nicotinic acetylcholine receptors. *J Pharmacol Exp Ther*. 2002;302(2):687–695.
16. Tzavara ET, Bymaster FP, Overshiner CD, et al. Procholinergic and memory enhancing properties of the selective norepinephrine uptake inhibitor atomoxetine. *Mol Psychiatry*. 2006;11(2):187–195.
17. Creighton CJ, Ramabadran K, Ciccone PE, et al. Synthesis and biological evaluation of the major metabolite of atomoxetine: elucidation of a partial kappa-opioid agonist effect. *Bioorg Med Chem Lett*. 2004;14(15):4083–4085.

18. Haria M, Fitton A, McTavish D. Trazodone. A review of its pharmacology, therapeutic use in depression and therapeutic potential in other disorders. *Drugs Aging*. 1994;4(4):331–355.
19. Taylor DP, Carter RB, Eison AS, et al. Pharmacology and neurochemistry of nefazodone, a novel antidepressant drug. *J Clin Psychiatry*. 1995;56(Suppl. 6):3–11.
20. Meyer JH, Cho R, Kennedy S, et al. The effects of single dose nefazodone and paroxetine upon 5-HT_{2A} binding potential in humans using [18F]-setoperone PET. *Psychopharmacology (Berl)*. 1999;144(3):279–281.
21. Hemrick-Luecke SK, Snoddy HD, Fuller RW. Evaluation of nefazodone as a serotonin uptake inhibitor and a serotonin antagonist in vivo. *Life Sci*. 1994;55(7):479–483.
22. Rothman RB, Baumann MH. Serotonin releasing agents. Neurochemical, therapeutic and adverse effects. *Pharmacol Biochem Behav*. 2002;71(4):825–836.
23. Schreiber S, Backer MM, Herman I, et al. The antinociceptive effect of trazodone in mice is mediated through both mu-opioid and serotonergic mechanisms. *Behav Brain Res*. 2000;114(1–2):51–56.
24. Marcoli M, Maura G, Tortarolo M, et al. Trazodone is a potent agonist at 5-HT_{2C} receptors mediating inhibition of the N-methyl-d-aspartate/nitric oxide/cyclic GMP pathway in rat cerebellum. *J Pharmacol Exp Ther*. 1998;285(3):983–986.
25. Maura G, Marcoli M, Pepicelli O, et al. Serotonin inhibition of the NMDA receptor/nitric oxide/cyclic GMP pathway in human neocortex slices: involvement of 5-HT_{2C} and 5-HT_{1A} receptors. *Br J Pharmacol*. 2000;130(8):1853–1858.
26. Pazzagli M, Giovannini MG, Pepeu G. Trazodone increases extracellular serotonin levels in the frontal cortex of rats. *Eur J Pharmacol*. 1999;383(3):249–257.
27. Rao R. Serotonergic syndrome with trazodone. *Hosp Med*. 1998;59(1):79.
28. Millan MJ, Gobert A, Lejeune F, et al. The novel melatonin agonist agomelatine (S20098) is an antagonist at 5-hydroxytryptamine 2C receptors, blockade of which enhances the activity of frontocortical dopaminergic and adrenergic pathways. *J Pharmacol Exp Ther*. 2003;306(3):954–964.
29. Blier P, Ward NM. Is there a role for 5-HT_{1A} agonists in the treatment of depression? *Biol Psychiatry*. 2003;53(3):193–203.
30. Rimele TJ, Henry DE, Lee DK, et al. Tissue-dependent alpha adrenoceptor activity of buspirone and related compounds. *J Pharmacol Exp Ther*. 1987;241(3):771–778.

31. Bergman J, Roof RA, Furman CA, et al. Modification of cocaine self-administration by buspirone (buspar®): potential involvement of D3 and D4 dopamine receptors. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2013;16(2):445–458.
32. Piercey MF, Smith MW, Lum-Ragan JT. Excitation of noradrenergic cell firing by 5-hydroxytryptamine 1A agonists correlates with dopamine antagonist properties. *J Pharmacol Exp Ther*. 1994;268(3):1297–1303.
33. Lechin F, van der Dijs B, Jara H, et al. Effects of buspirone on plasma neurotransmitters in healthy subjects. *J Neural Transm*. 1998;105(6-7):561–573.
34. Astier B, Lambas Senas L, Souliere F, et al. In vivo comparison of two 5-HT1A receptors agonists alnespirone (S-20499) and buspirone on locus coeruleus neuronal activity. *Eur J Pharmacol*. 2003;459(1):17–26.
35. Gobert A, Rivet JM, Cistarelli L, et al. Buspirone modulates basal and fluoxetine-stimulated dialysate levels of dopamine, noradrenaline and serotonin in the frontal cortex of freely moving rats: activation of serotonin1A receptors and blockade of alpha2-adrenergic receptors underlie its actions. *Neuroscience*. 1999;93(4):1251–1262.
36. van Amsterdam C, Seyfried CA. Mechanism of action of the bimodal antidepressant vilazodone: evidence for serotonin1A-receptor-mediated auto-augmentation of extracellular serotonin output. *Psychopharmacology (Berl)*. 2014;231(12):2547–2558.
37. Guilloux JP, Mendez-David I, Pehrson A, et al. Antidepressant and anxiolytic potential of the multimodal antidepressant vortioxetine (Lu AA21004) assessed by behavioural and neurogenesis outcomes in mice. *Neuropharmacology*. 2013;73:147–159.
38. Mørk A, Pehrson A, Brennum LT, et al. Pharmacological effects of Lu AA21004: a novel multimodal compound for the treatment of major depressive disorder. *J Pharmacol Exp Ther*. 2010;340(3):666–675.
39. Ascher JA, Cole JO, Colin JN, et al. Bupropion: a review of its mechanism of antidepressant activity. *J Clin Psychiatry*. 1995;56(9):395–401.
40. Learned-Coughlin SM, Bergstrom M, Savitcheva I, et al. In vivo activity of bupropion at the human dopamine transporter as measured by positron emission tomography. *Biol Psychiatry*. 2003;54(8):800–805.
41. Foley KF, Cozzi NV. Inhibition of transport function and desipramine binding at the human noradrenaline transporter by N-ethylmaleimide and protection by substrate analogs. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2002;365(6):457–461.
42. Dong J, Blier P. Modification of norepinephrine and serotonin, but not dopamine, neuron firing by sustained bupropion treatment. *Psychopharmacology (Berl)*. 2001;155(1):52–57.

43. Li SX, Perry KW, Wong DT. Influence of fluoxetine on the ability of bupropion to modulate extracellular dopamine and norepinephrine concentrations in three mesocorticolimbic areas of rats. *Neuropharmacology*. 2002;42(2):181–190.
44. Miller DK, Sumithran SP, Dwoskin LP. Bupropion inhibits nicotine-evoked [(3)H]overflow from rat striatal slices preloaded with [(3)H] dopamine and from rat hippocampal slices preloaded with [(3)H]norepinephrine. *J Pharmacol Exp Ther*. 2002;302(3):1113–1122.
45. Haddjeri N, Blier P, de Montigny C. Noradrenergic modulation of central serotonergic neurotransmission: acute and long-term actions of mirtazapine. *Int Clin Psychopharmacol*. 1995;10(Suppl. 4):11–17.
46. Anttila SA, Leinonen EV. A review of the pharmacological and clinical profile of mirtazapine. *CNS Drug Rev*. 2001;7(3):249–264.
47. Stoll L, Seguin S, Gentile L. Tricyclic antidepressants, but not the selective serotonin reuptake inhibitor fluoxetine, bind to the S1S2 domain of AMPA receptors. *Arch Biochem Biophys*. 2007;458(2):213–219.
48. Nunez E, Lopez-Corcuera B, Vazquez J, et al. Differential effects of the tricyclic antidepressant amoxapine on glycine uptake mediated by the recombinant GLYT1 and GLYT2 glycine transporters. *Br J Pharmacol*. 2000;129(1):200–206.
49. Kapur S, Cho R, Jones C, et al. Is amoxapine an atypical antipsychotic? Positron-emission tomography investigation of its dopamine₂ and serotonin₂ occupancy. *Biol Psychiatry*. 1999;45(9):1217–1220.
50. Richelson E, Nelson A. Antagonism by antidepressants of neurotransmitter receptors of normal human brain in vitro. *J Pharmacol Exp Ther*. 1984;230:94–102.
51. Fava M, Rosenbaum JF. Pharmacotherapy and somatic therapies. In: Beckham EE, Leber WR, eds. *Handbook of depression*. New York: Guilford; 1995.
52. Hasan F, McCrodden JM, Kennedy NP, et al. The involvement of intestinal monoamine oxidase in the transport and metabolism of tyramine. *J Neural Transm Suppl*. 1988;26:1–9.
53. Lavin MR, Mendelowitz A, Kronig MH. Spontaneous hypertensive reactions with monoamine oxidase inhibitors. *Biol Psychiatry*. 1993;34(3):146–151.
54. Lane R, Baldwin D. Selective serotonin reuptake inhibitor–induced serotonin syndrome: review. *J Clin Psychopharmacol*. 1997;17(3):208–221.
55. Feighner JP, Boyer WF, Tyler DL, et al. Adverse consequences of fluoxetine-MAOI combination therapy. *J Clin Psychiatry*. 1990;51(6):222–225.

56. Beasley Jr CM, Masica DN, Heiligenstein JH, et al. Possible monoamine oxidase inhibitor–serotonin uptake inhibitor interaction: fluoxetine clinical data and preclinical findings. *J Clin Psychopharmacol*. 1993;13(5):312–320.
57. Bonnet U. Moclobemide: therapeutic use and clinical studies. *CNS Drug Rev*. 2003;9(1):97–140.
58. Levant B, Moehlenkamp JD, Morgan KA, et al. Modulation of [3H]quinpirole binding in brain by monoamine oxidase inhibitors: evidence for a potential novel binding site. *J Pharmacol Exp Ther*. 1996;278(1):145–153.
59. Levant B, Bancroft GN. Inhibition of [3H]quinpirole binding by a monoamine oxidase inhibitor in subcellular fractions of rat striatum. *Life Sci*. 1998;63(18):1643–1651.
60. Slawson MH, Taccogno JL, Foltz RL, et al. Quantitative analysis of selegiline and three metabolites (N-desmethylselegiline, methamphetamine, and amphetamine) in human plasma by high-performance liquid chromatography–atmospheric pressure chemical ionization–tandem mass spectrometry. *J Anal Toxicol*. 2002;26(7):430–437.
61. Baker GB, Urichuk LJ, McKenna KF, et al. Metabolism of monoamine oxidase inhibitors. *Cell Mol Neurobiol*. 1999;19(3):411–426.
62. Neusch C, Schnierle S, Moser A. Selegiline induces dopamine release through ATP-sensitive potassium channels in the rat caudate-putamen in vitro. *Neurochem Int*. 1997;31(2):307–311.
63. Tuomisto J, Smith DF. Effects of tranylcypromine enantiomers on monoamine uptake and release and imipramine binding. *J Neural Transm*. 1986;65(2):135–145.
64. Dingemans J, Wallnofer A, Gieschke R, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between fluoxetine and moclobemide in the investigation of development of the “serotonin syndrome. *Clin Pharmacol Ther*. 1998;63(4):403–413.
65. Ebert D, Albert R, May A, et al. Combined SSRI-RIMA treatment in refractory depression. Safety data and efficacy. *Psychopharmacology (Berl)*. 1995;119(3):342–344.
66. Joffe RT, Bakish D. Combined SSRI-moclobemide treatment of psychiatric illness. *J Clin Psychiatry*. 1994;55(1):24–25.
67. Chambost M, Liron L, Peillon D, et al. Serotonin syndrome during fluoxetine poisoning in a patient taking moclobemide. *Can J Anaesth*. 2000;47(3):246–250.
68. Dardennes RM, Even C, Ballon N, et al. Serotonin syndrome caused by a clomipramine-moclobemide interaction. *J Clin Psychiatry*. 1998;59(7):382–383.

69. Hojer J, Personne M, Skagius AS, et al. Serotonin syndrome—several cases of this often overlooked diagnosis. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2002;122(17):1660–1663.
70. Isbister GK, McGettigan P, Dawson A. A fatal case of moclobemide-citalopram intoxication. *J Anal Toxicol*. 2001;25(8):716–717.
71. Dams R, Benijts TH, Lambert WE, et al. A fatal case of serotonin syndrome after combined moclobemide-citalopram intoxication. *J Anal Toxicol*. 2001;25(2):147–151.
72. Rogde S, Hilberg T, Teige B. Fatal combined intoxication with new antidepressants. Human cases and an experimental study of postmortem moclobemide redistribution. *Forensic Sci Int*. 1999;100(1–2):109–116.
73. Finge T, Malavialle C, Lambert J. Fatal form of serotonin syndrome. *Ann Fr Anesth Reanim*. 1997;16(1):80–81.
74. Singer PP, Jones GR. An uncommon fatality due to moclobemide and paroxetine. *J Anal Toxicol*. 1997;21(6):518–520.
75. Geddes JR, Carney SM, Davies C, et al. Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: a systematic review. *Lancet*. 2003;361(9358):653–661.
76. Thase ME. Preventing relapse and recurrence of depression: a brief review of therapeutic options. *CNS Spectr*. 2006;11(12 Suppl. 15):12–21.
77. Kupfer DJ, Frank E, Perel JM, et al. Five-year outcome for maintenance therapies in recurrent depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1992;49(10):769–773.
78. Papakostas GI, Perlis RH, Seifert C, et al. Antidepressant dose-reduction and the risk of relapse in major depressive disorder. *Psychother Psychosom*. 2007;76(5):266–270.
79. Fava M, Detke MJ, Balestrieri M. Management of depression relapse: re-initiation of duloxetine treatment or dose increase. *J Psychiatr Res*. 2006;40(4):328–336.
80. Papakostas GI, Fava M. A meta-analysis of clinical trials comparing moclobemide with selective serotonin reuptake inhibitors for the treatment of major depressive disorder. *Can J Psychiatry*. 2006;51(12):783–790.
81. Pande AC, Birkett M, Fechner-Bates S, et al. Fluoxetine versus phenelzine in atypical depression. *Biol Psychiatry*. 1996;40(10):1017–1020.
82. Fava M, Hoog SL, Judge RA, et al. Acute efficacy of fluoxetine versus sertraline and paroxetine in major depressive disorder including effects of baseline insomnia. *J Clin Psychopharmacol*. 2002;22(2):137–147.

83. Kennedy SH, Andersen HF, Lam RW. Efficacy of escitalopram in the treatment of major depressive disorder compared with conventional selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine XR: a meta-analysis. *J Psychiatry Neurosci*. 2006;31(2):122–131.
84. Petersen T, Dording C, Neault NB, et al. A survey of prescribing practices in the treatment of depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2002;26(1):177–187.
85. Fava M, Uebelacker LA, Alpert JE, et al. Major depressive subtypes and treatment response. *Biol Psychiatry*. 1997;42(7):568–576.
86. Papakostas GI, Petersen T, Iosifescu DV, et al. Somatic symptoms as predictors of time to onset of response to fluoxetine in major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2004;65(4):543–546.
87. March JS, Kobak KA, Jefferson JW, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of fluvoxamine versus imipramine in outpatients with major depression. *J Clin Psychiatry*. 1990;51(5):200–202.
88. Feighner JP, Boyer WF, Meredith CH, et al. A placebo-controlled inpatient comparison of fluvoxamine maleate and imipramine in major depression. *Int Clin Psychopharmacol*. 1989;4(3):239–244.
89. Masand PS, Gupta S. Selective serotonin-reuptake inhibitors: an update. *Harv Rev Psychiatry*. 1999;7(2):69–84.
90. Fava M, Rankin M. Sexual functioning and SSRIs. *J Clin Psychiatry*. 2002;63(Suppl. 5):13–16: discussion 23-25.
91. Rothschild AJ. Selective serotonin reuptake inhibitor-induced sexual dysfunction: efficacy of a drug holiday. *Am J Psychiatry*. 1995;152(10):1514–1516.
92. Fava M, Graves LM, Benazzi F, et al. A cross-sectional study of the prevalence of cognitive and physical symptoms during long-term antidepressant treatment. *J Clin Psychiatry*. 2006;67(11):1754–1759.
93. Gerber PE, Lynd LD. Selective serotonin-reuptake inhibitor-induced movement disorders. *Ann Pharmacother*. 1998;32(6):692–698.
94. Gill HS, DeVane CL, Risch SC. Extrapiramidal symptoms associated with cyclic antidepressant treatment: a review of the literature and consolidating hypotheses. *J Clin Psychopharmacol*. 1997;17(5):377–389.
95. Steur EN. Increase of Parkinson disability after fluoxetine medication. *Neurology*. 1993;43(1):211–213.

96. Leo RJ, Lichter DG, Hershey LA. Parkinsonism associated with fluoxetine and cimetidine: a case report. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 1995;8(4):231–233.
97. Leo RJ. Movement disorders associated with the serotonin selective reuptake inhibitors. *J Clin Psychiatry.* 1996;57(10):449–454.
98. Van de Vijver DA, Roos RA, Jansen PA, et al. Start of a selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) and increase of antiparkinsonian drug treatment in patients on levodopa. *Br J Clin Pharmacol.* 2002;54(2):168–170.
99. Lake MB, Birmaher B, Wassick S, et al. Bleeding and selective serotonin reuptake inhibitors in childhood and adolescence. *J Child. Adolesc Psychopharmacol.* 2000;10(1):35–38.
100. Alderman CP, Seshadri P, Ben-Tovim DI. Effects of serotonin reuptake inhibitors on hemostasis. *Ann Pharmacother.* 1996;30(11):1232–1234.
101. Sussman N, Ginsberg DL, Bikoff J. Effects of nefazodone on body weight: a pooled analysis of selective serotonin reuptake inhibitor- and imipramine-controlled trials. *J Clin Psychiatry.* 2001;62(4):256–260.
102. Michelson D, Amsterdam JD, Quitkin FM, et al. Changes in weight during a 1-year trial of fluoxetine. *Am J Psychiatry.* 1999;156(8):1170–1176.
103. Fava M, Judge R, Hoog SL, et al. Fluoxetine versus sertraline and paroxetine in major depressive disorder: changes in weight with long-term treatment. *J Clin Psychiatry.* 2000;61(11):863–867.
104. Papakostas GI, Petersen T, Montoya H, et al. Treatment-related adverse events and outcome in a clinical trial of fluoxetine for depression. *Ann Clin Psychiatry.* 2003;15(3–4):187–192.
105. Calabrese JR, Londborg PD, Shelton MD, et al. Citalopram treatment of fluoxetine-intolerant depressed patients. *J Clin Psychiatry.* 2003;64(5):562–567.
106. Thase ME, Ferguson JM, Lydiard RB, et al. Citalopram treatment of paroxetine-intolerant depressed patients. *Depress Anxiety.* 2002;16(3):128–133.
107. Thase ME, Blomgren SL, Birkett MA, et al. Fluoxetine treatment of patients with major depressive disorder who failed initial treatment with sertraline. *J Clin Psychiatry.* 1997;58(1):16–21.
108. Brown WA, Harrison W. Are patients who are intolerant to one serotonin selective reuptake inhibitor intolerant to another? *J Clin Psychiatry.* 1995;56(1):30–34.

109. Golden RN, Nemeroff CB, McSorley P, et al. Efficacy and tolerability of controlled-release and immediate-release paroxetine in the treatment of depression. *J Clin Psychiatry*. 2002;63(7):577–584.
110. Misra M, Papakostas GI, Klibanski A. Effects of psychiatric disorders and psychotropic medications on prolactin and bone metabolism. *J Clin Psychiatry*. 2004;65(12):1607–1618.
111. Papakostas GI, Miller KK, Petersen T, et al. Serum prolactin levels among outpatients with major depressive disorder during the acute phase of treatment with fluoxetine. *J Clin Psychiatry*. 2006;67(6):952–957.
112. Richards JB, Papaioannou A, Adachi JD, et al. Canadian Multicentre Osteoporosis Study Research Group. Effect of selective serotonin reuptake inhibitors on the risk of fracture. *Arch Intern Med*. 2007;167(2):188–194.
113. Henry JA, Alexander CA, Sener EK. Relative mortality from overdose of antidepressants. *BMJ*. 1995;310(6974):221–224.
114. Nonacs R, Cohen LS. Assessment and treatment of depression during pregnancy: an update. *Psychiatr Clin North Am*. 2003;26(3):547–562.
115. Rosenbaum JF, Fava M, Hoog SL, et al. Selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome: a randomized clinical trial. *Biol Psychiatry*. 1998;44(2):77–87.
116. Fava M. Prospective studies of adverse events related to antidepressant discontinuation. *J Clin Psychiatry*. 2006;67(Suppl. 4):14–21.
117. Michelson D, Fava M, Amsterdam J, et al. Interruption of selective serotonin reuptake inhibitor treatment. Double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Psychiatry*. 2000;176:363–368.
118. Rosenbaum JF, Zajecka J. Clinical management of antidepressant discontinuation. *J Clin Psychiatry*. 1997;58(Suppl. 7):37–40.
119. Hemeryck A, Belpaire FM. Selective serotonin reuptake inhibitors and cytochrome P-450 mediated drug-drug interactions: an update. *Curr Drug Metab*. 2002;3(1):13–37.
120. Pastuszak A, Schick-Boschetto B, Zuber C, et al. Pregnancy outcome following first-trimester exposure to fluoxetine (Prozac). *JAMA*. 1993;269(17):2246–2248.
121. Sanchez C, Hyttel J. Comparison of the effects of antidepressants and their metabolites on reuptake of biogenic amines and on receptor binding. *Cell Mol Neurobiol*. 1999;19(4):467–489.
122. Harvey AT, Rudolph RL, Preskorn SH. Evidence of the dual mechanisms of action of venlafaxine. *Arch Gen Psychiatry*. 2000;57(5):503–509.

123. Roseboom PH, Kalin NH. Neuropharmacology of venlafaxine. *Depress Anxiety*. 2000;12(Suppl. 1):20–29.
124. Wellington K, Perry CM. Venlafaxine extended-release: a review of its use in the management of major depression. *CNS Drugs*. 2001;15(8):643–669.
125. Thase ME, Entsuah AR, Rudolph RL. Remission rates during treatment with venlafaxine or selective serotonin reuptake inhibitors. *Br J Psychiatry*. 2001;178:234.
126. Rudolph RL. Achieving remission from depression with venlafaxine and venlafaxine extended release: a literature review of comparative studies with selective serotonin reuptake inhibitors. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 2002;(415):24–30.
127. Smith D, Dempster C, Glanville J, et al. Efficacy and tolerability of venlafaxine compared with selective serotonin reuptake inhibitors and other antidepressants: a meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2002;180:396–404.
128. Saiz-Ruiz J, Ibanez A, Diaz-Marsa M, et al. Efficacy of venlafaxine in major depression resistant to selective serotonin reuptake inhibitors. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2002;26(6):1129–1134.
129. Mbaya P. Safety and efficacy of high dose of venlafaxine XL in treatment resistant major depression. *Hum Psychopharmacol*. 2002;17(7):335–339.
130. Kaplan EM. Efficacy of venlafaxine in patients with major depressive disorder who have unsustained or no response to selective serotonin reuptake inhibitors: an open-label, uncontrolled study. *Clin Ther*. 2002;24(7):1194–1200.
131. Schweitzer I, Burrows G, Tuckwell V, et al. Sustained response to open-label venlafaxine in drug-resistant major depression. *J Clin Psychopharmacol*. 2001;21(2):185–189.
132. Mitchell PB, Schweitzer I, Burrows G, et al. Efficacy of venlafaxine and predictors of response in a prospective open-label study of patients with treatment-resistant major depression. *J Clin Psychopharmacol*. 2000;20(4):483–487.
133. Poirier MF, Boyer P. Venlafaxine and paroxetine in treatment-resistant depression. Double-blind, randomised comparison. *Br J Psychiatry*. 1999;175:12–16.
134. de Montigny C, Silverstone PH, Debonnel G, et al. Venlafaxine in treatment-resistant major depression: a Canadian multicenter, open-label trial. *J Clin Psychopharmacol*. 1999;19(5):401–406.
135. Nierenberg AA, Feighner JP, Rudolph R, et al. Venlafaxine for treatment-resistant unipolar depression. *J Clin Psychopharmacol*. 1994;14(6):419–423.

136. Kornbluh R, Papakostas GI, Petersen T, et al. A survey of prescribing preferences in the treatment of refractory depression: recent trends. *Psychopharmacol Bull.* 2001;35(3):150–156.
137. Nelson JC. Safety and tolerability of the new antidepressants. *J Clin Psychiatry.* 1997;58(Suppl. 6):26–31.
138. Jaffee MS, Bostwick JM. Buspirone as an antidote to venlafaxine-induced bruxism. *Psychosomatics.* 2000;41(6):535–536.
139. Brown ES, Hong SC. Antidepressant-induced bruxism successfully treated with gabapentin. *J Am Dent Assoc.* 1999;130(10):1467–1469.
140. Clayton AH, Pradko JF, Croft HA, et al. Prevalence of sexual dysfunction among newer antidepressants. *J Clin Psychiatry.* 2002;63(4):357–366.
141. Montejo AL, Llorca G, Izquierdo JA, et al. Incidence of sexual dysfunction associated with antidepressant agents: a prospective multicenter study of 1022 outpatients. Spanish Working Group for the Study of Psychotropic-Related Sexual Dysfunction. *J Clin Psychiatry.* 2001;62(Suppl. 3):10–21.
142. Entsuah R, Chitra R. A benefit-risk analysis of once-daily venlafaxine extended release (XR) and venlafaxine immediate release (IR) in outpatients with major depression. *Psychopharmacol Bull.* 1997;33(4):671–676.
143. Rudolph RL, Derivan AT. The safety and tolerability of venlafaxine hydrochloride: analysis of the clinical trials database. *J Clin Psychopharmacol.* 1996;16(3 Suppl. 2):54S–59S.
144. Thase ME. Effects of venlafaxine on blood pressure: a meta-analysis of original data from 3744 depressed patients. *J Clin Psychiatry.* 1998;59(10):502–508.
145. Fava M, Mulroy R, Alpert J, et al. Emergence of adverse events following discontinuation of treatment with extended-release venlafaxine. *Am J Psychiatry.* 1997;154(12):1760–1762.
146. Gonzalez-Pinto A, Gutierrez M, Gonzalez N, et al. Efficacy and safety of venlafaxine-ECT combination in treatment-resistant depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2002;14(2):206–209.
147. Bymaster FP, Dreshfield-Ahmad LJ, Threlkeld PG, et al. Comparative affinity of duloxetine and venlafaxine for serotonin and norepinephrine transporters in vitro and in vivo, human serotonin receptor subtypes, and other neuronal receptors. *Neuropsychopharmacology.* 2001;25(6):871–880.

148. Thase ME, Lu Y, Joliat MJ, et al. Remission in placebo-controlled trials of duloxetine with an SSRI comparator. Presented at the Annual Meeting of the American Psychiatric Association, 2005.
149. Perahia DG, Kajdasz DK, Desai D, et al. Symptoms following abrupt discontinuation of duloxetine treatment in patients with major depressive disorder. *J Affect Disord.* 2005;89(1–3):207–212.
150. Detke MJ, Lu Y, Goldstein DJ, et al. Duloxetine 60 mg once daily dosing versus placebo in the acute treatment of major depression. *J Psychiatr Res.* 2002;36(6):383–390.
151. Detke MJ, Lu Y, Goldstein DJ, et al. Duloxetine, 60 mg once daily, for major depressive disorder: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry.* 2002;63(4):308–315.
152. Goldstein DJ, Mallinckrodt C, Lu Y, et al. Duloxetine in the treatment of major depressive disorder: a double-blind clinical trial. *J Clin Psychiatry.* 2002;63(3):225–231.
153. Mochizuki D, Tsujita R, Yamada S, et al. Neurochemical and behavioural characterization of milnacipran, a serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor in rats. *Psychopharmacology (Berl).* 2002;162(3):323–332.
154. Clerc G. Milnacipran/Fluvoxamine Study Group. Antidepressant efficacy and tolerability of milnacipran, a dual serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor: a comparison with fluvoxamine. *Int Clin Psychopharmacol.* 2001;16(3):145–151.
155. Guelfi JD, Anseau M, Corruble E, et al. A double-blind comparison of the efficacy and safety of milnacipran and fluoxetine in depressed inpatients. *Int Clin Psychopharmacol.* 1998;13(3):121–128.
156. Anseau M, Papart P, Troisfontaines B, et al. Controlled comparison of milnacipran and fluoxetine in major depression. *Psychopharmacology (Berl).* 1994;114(1):131–137.
157. Papakostas GI, Fava M. A meta-analysis of clinical trials comparing milnacipran, a serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor, with a selective serotonin reuptake inhibitor for the treatment of major depressive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2007;17(1):32–36.
158. van Amerongen AP, Ferrey G, Tournoux A. A randomised, double-blind comparison of milnacipran and imipramine in the treatment of depression. *J Affect Disord.* 2002;72(1):21–31.
159. Tignol J, Pujol-Domenech J, Chartres JP, et al. Double-blind study of the efficacy and safety of milnacipran and imipramine in elderly patients with major depressive episode. *Acta Psychiatr Scand.* 1998;97(2):157–165.

160. Steen A, Den Boer JA. A double-blind six months comparative study of milnacipran and clomipramine in major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol.* 1997;12(5):269–281.
161. von Frenckell R, Anseau M, Serre C, et al. Pooling two controlled comparisons of milnacipran (F2207) and amitriptyline in endogenous inpatients. A new approach in dose ranging studies. *Int Clin Psychopharmacol.* 1990;5(1):49–56.
162. Anseau M, von Frenckell R, Mertens C, et al. Controlled comparison of two doses of milnacipran (F 2207) and amitriptyline in major depressive inpatients. *Psychopharmacology (Berl).* 1998;98(2):163–168.
163. Macher JP, Sichel JP, Serre C, et al. Double-blind placebo-controlled study of milnacipran in hospitalized patients with major depressive disorders. *Neuropsychobiology.* 1989;22(2):77–82.
164. Lecrubier Y, Pletan Y, Solles A, et al. Clinical efficacy of milnacipran: placebo-controlled trials. *Int Clin Psychopharmacol.* 1996;11(Suppl. 4):29–33.
165. Sambunaris A, Bose A, Gommoll CP, et al. A phase III, double-blind, placebo-controlled, flexible-dose study of levomilnacipran extended-release in patients with major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol.* 2014;34(1):47–56.
166. Montgomery SA, Mansuy L, Ruth AC, et al. The efficacy of extended-release levomilnacipran in moderate to severe major depressive disorder: secondary and post-hoc analyses from a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol.* 2014;29(1):26–35.
167. Bakish D, Bose A, Gommoll C, et al. Levomilnacipran ER 40 mg and 80 mg in patients with major depressive disorder: a phase III, randomized, double-blind, fixed-dose, placebo-controlled study. *J Psychiatry Neurosci.* 2014;39(1):40–49.
168. Wong EH, Sonders MS, Amara SG, et al. Reboxetine: a pharmacologically potent, selective, and specific norepinephrine reuptake inhibitor. *Biol Psychiatry.* 2000;47(9):818–829.
169. Montgomery S, Ferguson JM, Schwartz GE. The antidepressant efficacy of reboxetine in patients with severe depression. *J Clin Psychopharmacol.* 2003;23(1):45–50.
170. Andreoli V, Caillard V, Deo RS, et al. Reboxetine, a new noradrenaline selective antidepressant, is at least as effective as fluoxetine in the treatment of depression. *J Clin Psychopharmacol.* 2002;22(4):393–399.
171. Versiani M, Amin M, Chouinard G. Double-blind, placebo-controlled study with reboxetine in inpatients with severe major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol.* 2000;20(1):28–34.

172. Massana J. Reboxetine versus fluoxetine: an overview of efficacy and tolerability. *J Clin Psychiatry*. 1998;59(Suppl. 14):8–10.
173. Clayton AH, Zajecka J, Ferguson JM, et al. Lack of sexual dysfunction with the selective noradrenaline reuptake inhibitor reboxetine during treatment for major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol*. 2003;18(3):151–156.
174. Preti A. Tomoxetine (Eli Lilly & Co). *Curr Opin Investig Drugs*. 2002;3(2):272–277.
175. Chouinard G, Annable L, Bradwejn J. An early phase II clinical trial of tomoxetine (LY139603) in the treatment of newly admitted depressed patients. *Psychopharmacology (Berl)*. 1984;83(1):126–128.
176. Wernicke JF, Kratochvil CJ. Safety profile of atomoxetine in the treatment of children and adolescents with ADHD. *J Clin Psychiatry*. 2002;63(Suppl. 12):50–55.
177. Thase ME, Haight BR, Richard N, et al. Remission rates following antidepressant therapy with bupropion or selective serotonin reuptake inhibitors: a meta-analysis of original data from 7 randomized controlled trials. *J Clin Psychiatry*. 2005;66(8):974–981.
178. Papakostas GI. Dopaminergic-based pharmacotherapies for depression. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2006;16(6):391–402.
179. Trivedi MH, Rush AJ, Carmody TJ, et al. Do bupropion SR and sertraline differ in their effects on anxiety in depressed patients? *J Clin Psychiatry*. 2001;62(10):776–781.
180. Papakostas GI, Nutt DJ, Hallett LA, et al. Resolution of sleepiness and fatigue in major depressive disorder: a comparison of bupropion and the selective serotonin reuptake inhibitors. *Biol Psychiatry*. 2006;60(12):1350–1355.
181. Thase ME, Clayton AH, Haight BR, et al. A double-blind comparison between bupropion XL and venlafaxine XR: sexual functioning, antidepressant efficacy, and tolerability. *J Clin Psychopharmacol*. 2006;26(5):482–488.
182. Coleman CC, King BR, Bolden-Watson C, et al. A placebo-controlled comparison of the effects on sexual functioning of bupropion sustained release and fluoxetine. *Clin Ther*. 2001;23(7):1040–1058.
183. Coleman CC, Cunningham LA, Foster VJ, et al. Sexual dysfunction associated with the treatment of depression: a placebo-controlled comparison of bupropion sustained release and sertraline treatment. *Ann Clin Psychiatry*. 1999;11(4):205–215.
184. Segraves RT, Kavoussi R, Hughes AR, et al. Evaluation of sexual functioning in depressed outpatients: a double-blind comparison of sustained-release bupropion and sertraline treatment. *J Clin Psychopharmacol*. 2000;20(2):122–128.

185. Croft H, Settle Jr E, Houser T, et al. A placebo-controlled comparison of the antidepressant efficacy and effects on sexual functioning of sustained-release bupropion and sertraline. *Clin Ther*. 1999;21(4):643–658.
186. Kavoussi RJ, Segraves RT, Hughes AR, et al. Double-blind comparison of bupropion sustained release and sertraline in depressed outpatients. *J Clin Psychiatry*. 1997;58(12):532–537.
187. Modell JG, Katholi CR, Modell JD, et al. Comparative sexual side effects of bupropion, fluoxetine, paroxetine, and sertraline. *Clin Pharmacol Ther*. 1997;61(4):476–487.
188. Feighner JP, Gardner EA, Johnston JA, et al. Double-blind comparison of bupropion and fluoxetine in depressed outpatients. *J Clin Psychiatry*. 1991;52(8):329–335.
189. Settle EC, Stahl SM, Batey SR, et al. Safety profile of sustained-release bupropion in depression: results of three clinical trials. *Clin Ther*. 1999;21(3):454–463.
190. Weihs KL, Settle Jr EC, Batey SR, et al. Bupropion sustained release versus paroxetine for the treatment of depression in the elderly. *J Clin Psychiatry*. 2000;61(3):196–202.
191. Weihs KL, Houser TL, Batey SR, et al. Continuation phase treatment with bupropion SR effectively decreases the risk for relapse of depression. *Biol Psychiatry*. 2002;51(9):753–761.
192. Dunner DL, Zisook S, Billow AA, et al. A prospective safety surveillance study for bupropion sustained-release in the treatment of depression. *J Clin Psychiatry*. 1998;59(7):366–373.
193. Papakostas GI, Fava M. A meta-analysis of clinical trials comparing the serotonin (5HT)-2 receptor antagonists trazodone and nefazodone with a selective serotonin reuptake inhibitor for the treatment of major depressive disorder. *Eur Psychiatry*. 2007;22(7):444–447.
194. Nierenberg AA, Adler LA, Peselow E, et al. Trazodone for antidepressant-associated insomnia. *Am J Psychiatry*. 1994;151(7):1069–1072.
195. Nierenberg AA, Cole JO, Glass L. Possible trazodone potentiation of fluoxetine: a case series. *J Clin Psychiatry*. 1992;53(3):83–85.
196. Thompson Jr JW, Ware MR, Blashfield RK. Psychotropic medication and priapism: a comprehensive review. *J Clin Psychiatry*. 1990;51(10):430–433.
197. Bardin ED, Krieger JN. Pharmacological priapism: comparison of trazodone- and papaverine-associated cases. *Int Urol Nephrol*. 2002;22(2):147–152.

198. Saenz de Tejada I, Ware JC, Blanco R, et al. Pathophysiology of prolonged penile erection associated with trazodone use. *J Urol*. 1991;145(1):60–64.
199. Fernandes NF, Martin RR, Schenker S. Trazodone-induced hepatotoxicity: a case report with comments on drug-induced hepatotoxicity. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(2):532–535.
200. de Meester A, Carbutti G, Gabriel L, et al. Fatal overdose with trazodone: case report and literature review. *Acta Clin Belg*. 2001;56(4):258–261.
201. Pisani F, Spina E, Oteri G. Antidepressant drugs and seizure susceptibility: from in vitro data to clinical practice. *Epilepsia*. 1999;40(Suppl. 10):S48–S56.
202. Cyr M, Brown CS. Nefazodone: its place among antidepressants. *Ann Pharmacother*. 1996;30(9):1006–1012.
203. Sargent PA, Sharpley AL, Williams C, et al. 5-HT_{2C} receptor activation decreases appetite and body weight in obese subjects. *Psychopharmacology (Berl)*. 1997;133(3):309–312.
204. Ferguson JM, Shrivastava RK, Stahl SM, et al. Reemergence of sexual dysfunction in patients with major depressive disorder: double-blind comparison of nefazodone and sertraline. *J Clin Psychiatry*. 2001;62(1):24–29.
205. Toofanny N, Maddens ME. Reversible penile priapism associated with nefazodone. *J Am Geriatr Soc*. 2002;50(9):1610–1611.
206. Brodie-Meijer CC, Diemont WL, Buijs PJ. Nefazodone-induced clitoral priapism. *Int Clin Psychopharmacol*. 1999;14(4):257–258.
207. Carvajal GP, Garcia D, Sanchez SA, et al. Hepatotoxicity associated with the new antidepressants. *J Clin Psychiatry*. 2002;63(2):135–137.
208. Stewart DE. Hepatic adverse reactions associated with nefazodone. *Can J Psychiatry*. 2002;47(4):375–377.
209. Ehrentraut S, Rothenhausler HB, Gerbes AL, et al. Acute liver failure in nefazodone therapy? A case report. *Nervenarzt*. 2002;73(7):686–689.
210. Khan A, Sambunaris A, Edwards J, et al. Vilazodone in the treatment of major depressive disorder: efficacy across symptoms and severity of depression. *Int Clin Psychopharmacol*. 2013;29(2):86–92.
211. Clayton AH, Kennedy SH, Edwards JB, et al. The effect of vilazodone on sexual function during the treatment of major depressive disorder. *J Sex Med*. 2013;10(10):2465–2476.

212. Citrome L. Vilazodone for major depressive disorder: a systematic review of the efficacy and safety profile for this newly approved antidepressant—what is the number needed to treat, number needed to harm and likelihood to be helped or harmed? *Int J Clin Pract.* 2012;66(4):356–368.
213. Mahableshwarkar AR, Jacobsen PL, Chen Y, et al. A randomised, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced study of the efficacy and tolerability of vortioxetine in the acute treatment of adults with generalised anxiety disorder. *Int J Clin Pract.* 2014;68(1):49–59.
214. Alam MY, Jacobsen PL, Chen Y, et al. Safety, tolerability, and efficacy of vortioxetine (Lu AA21004) in major depressive disorder: results of an open-label, flexible-dose, 52-week extension study. *Int Clin Psychopharmacol.* 2014;29(1):36–44.
215. Bersani G, Pozzi F, Marini S, et al. 5-HT₂ receptor antagonism in dysthymic disorder: a double-blind placebo-controlled study with ritanserin. *Acta Psychiatr Scand.* 1991;83(4):244–248.
216. Nappi G, Sandrini G, Granella F, et al. A new 5-HT₂ antagonist (ritanserin) in the treatment of chronic headache with depression. A double-blind study vs amitriptyline. *Headache.* 1990;30(7):439–444.
217. Loo H, Hale A, D'haenen H. Determination of the dose of agomelatine, a melatonergic agonist and selective 5-HT_{2C} antagonist, in the treatment of major depressive disorder: a placebo-controlled dose range study. *Int Clin Psychopharmacol.* 2002;17(5):239–247.
218. Kennedy SH, Emsley R. Placebo-controlled trial of agomelatine in the treatment of major depressive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2006;16(2):93–100.
219. Montgomery SA, Olie JP, Ahokas A, et al. Antidepressant efficacy of agomelatine in MDD: a meta-analysis of three pivotal trials. Presented at the Annual Meeting of the European College of Neuropsychopharmacology, 2006.
220. Rickels K, Amsterdam J, Clary C, et al. Buspirone in depressed outpatients: a controlled study. *Psychopharmacol Bull.* 1990;26(2):163–167.
221. Rickels K, Amsterdam JD, Clary C, et al. Buspirone in major depression: a controlled study. *J Clin Psychiatry.* 1991;52(1):34–38.
222. Robinson DS, Rickels K, Feighner J, et al. Clinical effects of the 5-HT_{1A} partial agonists in depression: a composite analysis of buspirone in the treatment of depression. *J Clin Psychopharmacol.* 1990;10(3 Suppl.):67S–76S.
223. Fabre LF. Buspirone in the management of major depression: a placebo-controlled comparison. *J Clin Psychiatry.* 1990;51(Suppl.):55–61.

224. Jenkins SW, Robinson DS, Fabre Jr LF, et al. Gepirone in the treatment of major depression. *J Clin Psychopharmacol*. 1990;10(3 Suppl.):77S–85S.
225. McGrath PJ, Stewart JW, Quitkin FM, et al. Gepirone treatment of atypical depression: preliminary evidence of serotonergic involvement. *J Clin Psychopharmacol*. 1994;14(5):347–352.
226. Wilcox CS, Ferguson JM, Dale JL, et al. A double-blind trial of low- and high-dose ranges of gepirone-ER compared with placebo in the treatment of depressed outpatients. *Psychopharmacol Bull*. 1996;32(3):335–342.
227. Feiger AD. A double-blind comparison of gepirone extended release, imipramine, and placebo in the treatment of outpatient major depression. *Psychopharmacol Bull*. 1996;32(4):659–665.
228. Feiger AD, Heiser JF, Shrivastava RK, et al. Gepirone extended-release: new evidence for efficacy in the treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2003;64(3):243–249.
229. Newton RE, Marunycz JD, Alderdice MT, et al. Review of the side-effect profile of buspirone. *Am J Med*. 1986;80(3B):17–21.
230. Papakostas GI, Homberger CH, Fava M. A meta-analysis of clinical trials comparing mirtazapine with a selective serotonin reuptake inhibitor for the treatment of major depressive disorder. *J Psychopharmacol*. 2008;22(8):843–848.
231. Benkert O, Szegedi A, Philipp M, et al. Mirtazapine orally disintegrating tablets versus venlafaxine extended release: a double-blind, randomized multicenter trial comparing the onset of antidepressant response in patients with major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2006;26(1):75–78.
232. Guelfi JD, Ansseau M, Timmerman L, et al. Mirtazapine-Venlafaxine Study Group: mirtazapine versus venlafaxine in hospitalized severely depressed patients with melancholic features. *J Clin Psychopharmacol*. 2001;21(4):425–431.
233. Hong CJ, Hu WH, Chen CC, et al. A double-blind, randomized, group-comparative study of the tolerability and efficacy of 6 weeks' treatment with mirtazapine or fluoxetine in depressed Chinese patients. *J Clin Psychiatry*. 2003;64(8):921–926.
234. Leinonen E, Skarstein J, Behnke K, et al. Efficacy and tolerability of mirtazapine versus citalopram: a double-blind, randomized study in patients with major depressive disorder. Nordic Antidepressant Study Group. *Int Clin Psychopharmacol*. 1999;14(6):329–337.
235. Benkert O, Szegedi A, Kohlen R. Mirtazapine compared with paroxetine in major depression. *J Clin Psychiatry*. 2000;61(9):656–663.

236. Wheatley DP, van Moffaert M, Timmerman L, et al. Mirtazapine: efficacy and tolerability in comparison with fluoxetine in patients with moderate to severe major depressive disorder. Mirtazapine-Fluoxetine Study Group. *J Clin Psychiatry*. 1998;59(6):306–312.
237. Schatzberg AF, Kremer C, Rodrigues HE, et al. Mirtazapine vs. Paroxetine Study Group: Double-blind, randomized comparison of mirtazapine and paroxetine in elderly depressed patients. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2002;10(5):541–550.
238. Wade A, Crawford GM, Angus M, et al. A randomized, double-blind, 24-week study comparing the efficacy and tolerability of mirtazapine and paroxetine in depressed patients in primary care. *Int Clin Psychopharmacol*. 2003;18(3):133–141.
239. Behnke K, Sogaard J, Martin S, et al. Mirtazapine orally disintegrating tablet versus sertraline: a prospective onset of action study. *J Clin Psychopharmacol*. 2003;23(4):358–364.
240. Gelenberg AJ, McGahuey C, Laukes C, et al. Mirtazapine substitution in SSRI-induced sexual dysfunction. *J Clin Psychiatry*. 2000;61(5):356–360.
241. Moller HJ, Riehl T, Dietzfelbinger T, et al. A controlled study of the efficacy and safety of mianserin and maprotiline in outpatients with major depression. *Int Clin Psychopharmacol*. 1991;6(3):179–192.
242. Moller HJ, Kasper S, Muller H, et al. A controlled study of the efficacy and safety of mianserin and amitriptyline in depressive inpatients. *Pharmacopsychiatry*. 1995;28(6):249–252.
243. Wilcox CS, Cohn JB, Katz BB, et al. A double-blind, placebo-controlled study comparing mianserin and amitriptyline in moderately depressed outpatients. *Int Clin Psychopharmacol*. 1994;9(4):271–279.
244. Licht RW, Qvitzau S. Treatment strategies in patients with major depression not responding to first-line sertraline treatment. A randomised study of extended duration of treatment, dose increase or mianserin augmentation. *Psychopharmacology (Berl)*. 2002;161(2):143–151.
245. Anderson IM. Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants: a meta-analysis of efficacy and tolerability. *J Affect Disord*. 2000;58(1):19–36.
246. Pancrazio JJ, Kamatchi GL, Roscoe AK, et al. Inhibition of neuronal Na⁺ channels by antidepressant drugs. *J Pharmacol Exp Ther*. 1998;284(1):208–214.
247. Harrigan RA, Brady WJ. ECG abnormalities in tricyclic antidepressant ingestion. *Am J Emerg Med*. 1999;17(4):387–393.

248. Wedin GP, Oderda GM, Klein-Schwartz W, et al. Relative toxicity of cyclic antidepressants. *Ann Emerg Med.* 1986;15(7):797–804.
249. Danish University Antidepressant Group Citalopram: clinical effect profile in comparison with clomipramine. A controlled multicenter study. *Psychopharmacology (Berl).* 1986;90(1):131–138.
250. Danish University Antidepressant Group Paroxetine: a selective serotonin reuptake inhibitor showing better tolerance, but weaker antidepressant effect than clomipramine in a controlled multicenter study. *J Affect Disord.* 1990;18(4):289–299.
251. Roose SP, Glassman AH, Attia E, et al. Comparative efficacy of selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclics in the treatment of melancholia. *Am J Psychiatry.* 1994;151(12):1735–1739.
252. Robinson RG, Schultz SK, Castillo C, et al. Nortriptyline versus fluoxetine in the treatment of depression and in short-term recovery after stroke: a placebo-controlled, double-blind study. *Am J Psychiatry.* 2000;157(3):351–359.
253. Navarro V, Gasto C, Torres X, et al. Citalopram versus nortriptyline in late-life depression: a 12-week randomized single-blind study. *Acta Psychiatr Scand.* 2001;103(6):435–440.
254. Sindrup SH, Jensen TS. Efficacy of pharmacological treatments of neuropathic pain: an update and effect related to mechanism of drug action. *Pain.* 1999;83(3):389–400.
255. O'Malley PG, Jackson JL, Santoro J, et al. Antidepressant therapy for unexplained symptoms and symptom syndromes. *J Fam Pract.* 1999;48(12):980–990.
256. Anderson IM, Tomenson BM. Treatment discontinuation with selective serotonin reuptake inhibitors compared with tricyclic antidepressants: a meta-analysis. *BMJ.* 1995;310(6992):1433–1438.
257. Huang CC. Persistent tardive dyskinesia associated with amoxapine therapy. *Am J Psychiatry.* 1986;143(8):1069–1070.
258. Hayashi Y, Ohyagi Y, Inoue I, et al. A case of amoxapine-induced tardive dystonia successfully treated with a low dose anti-cholinergic agent. *Rinsho Shinkeigaku.* 2000;40(4):367–371.
259. Okun MS, Watts RL. Depression associated with Parkinson's disease: clinical features and treatment. *Neurology.* 2002;58(4 Suppl. 1):S63–S70.
260. Fava M. Weight gain and antidepressants. *J Clin Psychiatry.* 2000;61(Suppl. 11):37–41.

261. Goodnick PJ. Use of antidepressants in treatment of comorbid diabetes mellitus and depression as well as in diabetic neuropathy. *Ann Clin Psychiatry*. 2001;13(1):31–41.
262. Pollock BG, Perel JM, Paradis CF, et al. Metabolic and physiologic consequences of nortriptyline treatment in the elderly. *Psychopharmacol Bull*. 1994;30(2):145–150.
263. Peeters FP, deVries MW, Vissink A. Risks for oral health with the use of antidepressants. *Gen Hosp Psychiatry*. 1998;20(3):150–154.
264. Roose SP, Glassman AH, Giardina EG, et al. Tricyclic antidepressants in depressed patients with cardiac conduction disease. *Arch Gen Psychiatry*. 1987;44(3):273–275.
265. Thayssen P, Bjerre M, Kragh-Sorensen P, et al. Cardiovascular effect of imipramine and nortriptyline in elderly patients. *Psychopharmacology (Berl)*. 1981;74(4):360–364.
266. Roberts RL, Joyce PR, Mulder RT, et al. A common P-glycoprotein polymorphism is associated with nortriptyline-induced postural hypotension in patients treated for major depression. *Pharmacogenomics J*. 2002;2(3):191–196.
267. Ray WA, Griffin MR, Malcolm E. Cyclic antidepressants and the risk of hip fracture. *Arch Intern Med*. 1991;151(4):754–756.
268. Ramaekers JG. Antidepressants and driver impairment: empirical evidence from a standard on-the-road test. *J Clin Psychiatry*. 2003;64(1):20–29.
269. Nelson JC, Kennedy JS, Pollock BG, et al. Treatment of major depression with nortriptyline and paroxetine in patients with ischemic heart disease. *Am J Psychiatry*. 1999;156(7):1024–1028.
270. Pisani F, Oteri G, Costa C, et al. Effects of psychotropic drugs on seizure threshold. *Drug Saf*. 2002;25(2):91–110.
271. Henry JA, Alexander CA, Sener EK. Relative mortality from overdose of antidepressants. *BMJ*. 1995;310(6974):221–224.
272. Perry PJ, Zeilmann C, Arndt S. Tricyclic antidepressant concentrations in plasma: an estimate of their sensitivity and specificity as a predictor of response. *J Clin Psychopharmacol*. 1994;14(4):230–240.
273. Flint AJ, Rifat SL. The effect of sequential antidepressant treatment on geriatric depression. *J Affect Disord*. 1996;36(3–4):95–105.
274. McGrath PJ, Stewart JW, Nunes EV, et al. A double-blind crossover trial of imipramine and phenelzine for outpatients with treatment-refractory depression. *Am J Psychiatry*. 1993;150(1):118–123.

275. Nolen WA, Haffmans PM, Bouvy PF, et al. Monoamine oxidase inhibitors in resistant major depression. A double-blind comparison of brofaromine and tranylcypromine in patients resistant to tricyclic antidepressants. *J Affect Disord.* 1993;28(3):189–197.
276. Thase ME, Frank E, Mallinger AG, et al. Treatment of imipramine-resistant recurrent depression, III. Efficacy of monoamine oxidase inhibitors. *J Clin Psychiatry.* 1992;53(1):5–11.
277. Nolen WA. Tranylcypromine in depression resistant to cyclic antidepressants. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 1989;13(1–2):155–158.
278. Nolen WA, van de Putte JJ, Dijken WA, et al. Treatment strategy in depression. II. MAO inhibitors in depression resistant to cyclic antidepressants: two controlled crossover studies with tranylcypromine versus L-5-hydroxytryptophan and nomifensine. *Acta Psychiatr Scand.* 1988;78(6):676–683.
279. McGrath PJ, Stewart JW, Harrison W, et al. Treatment of tricyclic refractory depression with a monoamine oxidase inhibitor antidepressant. *Psychopharmacol Bull.* 1987;23(1):169–172.
280. Stabl M, Kasas A, Blajev B, et al. A double-blind comparison of moclobemide and thioridazine versus moclobemide and placebo in the treatment of refractory, severe depression. *J Clin Psychopharmacol.* 1995;15(4 Suppl. 2):41S–45S.
281. Hoencamp E, Haffmans PM, Dijken WA, et al. Brofaromine versus lithium addition to maprotiline. A double-blind study in maprotiline refractory depressed outpatients. *J Affect Disord.* 1994;30(3):219–227.
282. Sunderland T, Cohen RM, Molchan S, et al. High-dose selegiline in treatment-resistant older depressive patients. *Arch Gen Psychiatry.* 1994;51(8):607–615.
283. Volz HP, Faltus F, Magyar I, et al. Brofaromine in treatment-resistant depressed patients—a comparative trial versus tranylcypromine. *J Affect Disord.* 1994;30(3):209–217.
284. Georgotas A, Friedman E, McCarthy M, et al. Resistant geriatric depressions and therapeutic response to monoamine oxidase inhibitors. *Biol Psychiatry.* 1983;18(2):195–205.
285. Amsterdam JD, Berwisch NJ. High dose tranylcypromine therapy for refractory depression. *Pharmacopsychiatry.* 1989;22(1):21–25.
286. Thase ME, Trivedi MH, Rush AJ. MAOIs in the contemporary treatment of depression. *Neuropsychopharmacology.* 1995;12(3):185–219.
287. White PD, Cleary KJ. An open study of the efficacy and adverse effects of moclobemide in patients with the chronic fatigue syndrome. *Int Clin Psychopharmacol.* 1997;12(1):47–52.

288. Natelson BH, Cheu J, Pareja J, et al. Randomized, double blind, controlled placebo-phase in trial of low dose phenelzine in the chronic fatigue syndrome. *Psychopharmacology (Berl)*. 1996;124(3):226–230.
289. Hickie IB, Wilson AJ, Wright JM, et al. A randomized, double-blind placebo-controlled trial of moclobemide in patients with chronic fatigue syndrome. *J Clin Psychiatry*. 2000;61(9):643–648.
290. Hannonen P, Malminiemi K, Yli-Kerttula U, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of moclobemide and amitriptyline in the treatment of fibromyalgia in females without psychiatric disorder. *Br J Rheumatol*. 1998;37:1279–1286.
291. Natelson BH, Cheu J, Hill N, et al. Single-blind, placebo phase-in trial of two escalating doses of selegiline in the chronic fatigue syndrome. *Neuropsychobiology*. 1998;37(3):150–154.
292. Goldenberg D, Mayskiy M, Mossey C, et al. A randomized, double-blind, crossover trial of fluoxetine and amitriptyline in the treatment of fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. 1996;39:1852–1859.
293. Wolfe F, Cathey MA, Hawley DJ. A double-blind placebo controlled trial of fluoxetine in fibromyalgia. *Scand J Rheumatol*. 1994;23:255–259.
294. Cantini F, Bellandi F, Niccoli L, et al. Fluoxetine associated with cyclobenzaprine in the treatment of primary fibromyalgia. *Minerva Med*. 1994;85:97–100.
295. Norregaard J, Volkmann H, Danneskiold-Samsøe B. A randomized controlled trial of citalopram in the treatment of fibromyalgia. *Pain*. 1995;61:445–449.
296. Vercoulen JH, Swanink CM, Zitman FG, et al. Randomized double-blind placebo-controlled study of fluoxetine in chronic fatigue syndrome. *Lancet*. 1996;347(9005):858–861.
297. Bodkin JA, Amsterdam JD. Transdermal selegiline in major depression: a double-blind, placebo-controlled, parallel-group study in outpatients. *Am J Psychiatry*. 2002;159(11):1869–1875.
298. Amsterdam JD. A double-blind, placebo-controlled trial of the safety and efficacy of selegiline transdermal system without dietary restrictions in patients with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2003;64(2):208–214.
299. Richard IH, Kurlan R, Tanner C, et al. Serotonin syndrome and the combined use of deprenyl and an antidepressant in Parkinson's disease. Parkinson Study Group. *Neurology*. 1997;48(4):1070–1077.

300. Philipp M, Tiller JW, Baier D, et al. Comparison of moclobemide with selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) on sexual function in depressed adults. The Australian and German Study Groups. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2000;10(5):305–314.

301. Harrison W, Stewart J, Lovelace R, et al. Case report of carpal tunnel syndrome associated with tranylcypromine. *Am J Psychiatry*. 1983;140(9):1229–1230.

|

(Stern, 20171024, pp. 505.e4-505.e7)

Stern, T. A. (20171024). *Massachusetts General Hospital. Tratado de Psiquiatría Clínica, 2nd Edition* [VitalSource Bookshelf version]. Retrieved from <https://bookshelf.vitalsource.com/books/9788491132301>

La cita indicada es una instrucción. Compruebe cada cita antes del uso para obtener una mayor precisión.