

# Nuevos antidepresivos: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

## Su impacto en el manejo de la depresión

Dr. Alvaro Lista Varela<sup>1</sup>

### Resumen

*Todos los tratamientos biológicos eficaces en la terapia de la depresión producen un aumento de la actividad del sistema serotoninérgico. El desarrollo de fármacos que interactúan selectivamente con el sistema serotoninérgico condujo al diseño de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). Estos representan un gran avance en la terapéutica antidepresiva; tienen la misma eficacia, o mayor, que los tratamientos clásicos sin la producción de los efectos adversos molestos y peligrosos de éstos. No son tóxicos en sobredosis y producen, con menor frecuencia, interacciones medicamentosas severas. Los ISRS son eficaces y seguros, sin embargo, no todos los integrantes del grupo, que son químicamente diferentes, tienen las mismas propiedades farmacológicas. Tomando en consideración diversos parámetros de importancia clínica puede realizarse un perfil farmacológico que permite diferenciarlos y aporta datos de interés en el momento de elección de un ISRS.*

*Basados en datos clinicofarmacológicos se propone un árbol de decisión diagnóstico y terapéutico para el tratamiento de la depresión usando ISRS.*

**Palabras clave:** Depresión  
Antidepresivos  
Serotonina

### Introducción

La depresión, en sus diferentes formas de presentación clínica, es una enfermedad con una prevalencia elevada. Es una de las patologías más frecuentes en las consultas en policlínicas médicas (más de 30% de los pacientes)<sup>(1)</sup> y en aquellos internados en el hospital general<sup>(2)</sup>.

Si consideramos la depresión mayor, (para su definición y criterios diagnósticos ver Lista A. Archivos de Psiconeurofarmacología MG, 1993, n° 1), uno de los cuadros clínicos frecuentes y cuyo tratamiento principal es hoy indiscutiblemente biológico, mediante fármacos adecuados,

es el médico general el que se enfrenta a la mayoría de estos pacientes. Estudios epidemiológicos recientes<sup>(3-5)</sup> demuestran que, de los pacientes con depresión mayor que consultan, 80% lo hacen a un médico general. Es decir, es el médico general el que tiene la posibilidad de diagnosticar y, en la mayoría de los casos, comenzar el tratamiento de estos pacientes. Sin embargo, los mismos estudios demuestran que sólo en 8% de los casos el médico general indicó y condujo correctamente el tratamiento. Aquí hay un problema de salud pública muy importante, creemos que una de las formas de comenzar a solucionarlo es preparar al médico general para reconocer, diagnosticar y tratar correctamente la depresión.

La depresión mayor tiene un impacto enorme en la persona que la padece, en la familia y en la sociedad toda. Sin embargo, es una enfermedad tratable y con buen pronóstico si el tratamiento se hace en forma adecuada: precoz, con el fármaco, dosis y tiempo correctos.

1. Profesor Agregado de Psiconeurofarmacología  
Instituto de Neurología. Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina.  
**Correspondencia:** Dr. Alvaro Lista Varela, H. de Clínicas, piso 2. Av.  
Italia s/n CP 11600. Montevideo, Uruguay.  
Presentado 14/11/94  
Aceptado 25/11/94

Esto tiene una importancia capital para el paciente depresivo ya que el no tratamiento adecuado de su depresión conlleva riesgos importantes: suicidio, evolución a formas crónicas de la enfermedad, aumento de la sintomatología somática concomitante si la hubiera, alto porcentaje de fracaso de los tratamientos somáticos, aumento del uso de técnicas diagnósticas, polifarmacia, aumento de los días de internación y de los costos de salud, etc. Es decir, la depresión es una enfermedad con alta morbilidad y mortalidad. Esto puede revertirse con un tratamiento adecuado. Hoy poseemos nuevos fármacos antidepresivos que hacen, por parte del médico y también del paciente, que el tratamiento sea más fácil, aceptable y seguro que con los antidepresivos clásicos. El objetivo de esta revisión es presentar un nuevo grupo de antidepresivos con enormes ventajas clinicofarmacológicas frente a los viejos antidepresivos tricíclicos e inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO).

El estudio de la neurobiología de la depresión demostró que entre los diversos sistemas de neurotransmisión implicados en este trastorno, el sistema serotoninérgico desempeña un papel central.

Esto fue confirmado por estudios recientes de experimentación animal y humana como se destaca en algunos trabajos<sup>(6-8)</sup>.

El conocimiento actual sobre el mecanismo de acción de las técnicas biológicas eficaces en el tratamiento de la depresión (electroshock, privación de sueño y fármacos como tricíclicos, IMAOs clásicos y los de nueva generación, litio, mianserin, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, agonistas parciales 5HT<sub>1A</sub>) demuestra que todos producen cambios en la actividad del sistema serotoninérgico. Estos cambios se operan tanto a nivel pre como posináptico, es decir en la propia neurona serotoninérgica o en los receptores posinápticos que decodifican la señal química serotonina. La expresión funcional final de estos cambios es el aumento de la actividad serotoninérgica en diferentes zonas del sistema nervioso central, como el sistema límbico y la corteza frontal.

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) constituyen una nueva clase de antidepresivos. Son los primeros que fueron diseñados, es decir, específicamente sintetizados para la producción de efectos sobre el sistema serotoninérgico. El blanco molecular preciso de estos fármacos es el sitio de recaptación o transportador de serotonina en la neurona serotoninérgica. Los ISRS bloquean la recaptación del neurotransmisor produciendo cambios en la bioquímica de la neurotransmisión serotoninérgica. Estos son la inducción de una desensibilización (disminución de actividad) de los autorreceptores serotoninérgicos que inhiben la frecuen-

**Cuadro 1**  
Propiedades de un antidepresivo ideal

	ATC	ISRS
Eficacia	Sí	Sí
Respuesta rápida	No	No
Gran tolerancia	No	Sí
Seguridad en el uso a largo plazo	Sí/No	Sí
Farmacocinética lineal	No	Sí/No
Sin variación en la [P] con la edad	No	Sí/No
Sin metabolitos activos	No	Sí/No
Sin toxicidad en sobredosis	No	Sí
Nulas o pocas interacciones farmacodinámicas	No	Sí
Nulas o pocas interacciones farmacocinéticas	No	Sí/No
Fácil de administrar	No	Sí
Costo razonable	Sí	Sí

cia de descarga de la neurona serotoninérgica (a nivel somatodendrítico) y la liberación del neurotransmisor a nivel del terminal sináptico.

Esta desensibilización se produce entre 10 y 20 días luego de la administración del ISRS y se expresa por un aumento de la actividad serotoninérgica al disminuir la función de los autorreceptores presinápticos, permitiendo por un lado una mayor liberación de serotonina por potencial de acción y por otro un aumento del tiempo de permanencia del neurotransmisor en el espacio sináptico. Este es el mecanismo de acción de los ISRS.

## Farmacología de los ISRS

### *Perfil ideal de un antidepresivo*

Como lo ilustra el cuadro 1, que compara los antidepresivos tricíclicos heterocíclicos (ATC) con los ISRS, estos últimos se han acercado al perfil farmacológico de un antidepresivo ideal, aportando ventajas que se convierten en los argumentos más fuertes para su uso de primera instancia en el tratamiento de la depresión<sup>(9,10)</sup>.

### *Eficacia*

Los ISRS disponibles han sido desarrollados con estándares de investigación farmacológica superior al de los antidepresivos clásicos, debido a los conocimientos y a las exigencias mayores actuales de las agencias regulatorias (como la FDA). En los ensayos controlados doble ciego fase II y III todos los ISRS han demostrado una

**Cuadro 2**

Muerres por toxicidad por antidepresivos solos o en combinación, por clase terapéutica

Muerres totales	Solos	Combinación
Tricíclicos	298	432
ISRS	0	0

Tomado de referencia 22.

eficacia comparable o superior a los antidepresivos clásicos usados como referencia<sup>(11-15)</sup>. Esta eficacia antidepresiva ha sido demostrada en diferentes formas clínicas y severidad de la depresión, así como en pacientes ambulatorios e internados. También han demostrado su eficacia en el tratamiento prolongado, evitando las recaídas y las recurrencia<sup>(16,17)</sup>. Los ISRS son eficaces también como agentes terapéuticos de cuadros clínicos frecuentemente asociados a la depresión como los trastornos de ansiedad, especialmente el trastorno de ansiedad por pánico<sup>(18)</sup> y los trastornos obsesivo-compulsivos<sup>(19)</sup>. La eficacia antidepresiva es igual en el adulto que en el paciente añoso<sup>(20)</sup>.

### Tolerancia

Gracias a su selectividad de acción sobre el sistema serotoninérgico, los ISRS no interactúan en forma significativa con otros sistemas de neurotransmisión como el colinérgico, adrenérgico o histaminérgico. Lo que les confiere una mayor tolerancia y la ausencia de efectos tóxicos a nivel cardíaco y del sistema nervioso. Esta es una de las mayores ventajas de este grupo de antidepresivos, su gran tolerancia que se manifiesta en una menor tasa de abandonos en comparación con los antidepresivos clásicos y un mejor cumplimiento del tratamiento. A su vez, estos fármacos presentan nula o baja toxicidad en sobredosis, brindando una gran seguridad en su manejo (cuadro 2)<sup>(21,22)</sup>.

### Características generales de los ISRS:

- 1) Presentan un sitio y mecanismo de acción definido y único;
- 2) son eficaces en el tratamiento de diversas formas clínicas y severidad de la depresión, tanto en agudo como a largo plazo, así como en diferentes edades;
- 3) tienen un perfil menor y diferente de efectos adversos, esto explica su gran tolerancia;
- 4) tienen nula o baja toxicidad en sobredosis, índice terapéutico elevado, no presentando toxicidad cardíaca ni del sistema nervioso;

- 5) como grupo, tienen menor probabilidad de inducir interacciones medicamentosas;
- 6) no producen efectos sedativos significativos ni interactúan en forma aditiva con depresores del SNC, como el alcohol.

### Características particulares de los ISRS

Los cinco ISRS disponibles internacionalmente, (fluvoxamina, Faverin, Solvay-Duphar-Upjhon; fluoxetina, Prozac, Lilly; citalopram, Cipranil, Lundbeck; sertralina, Zoloft, Pfizer y paroxetina, Paxil, SmithKline-Beecham; de acuerdo al orden de aparición), presentan propiedades farmacológicas particulares. Estas podrían resumirse así:

- 1) Distinta estructura química;
- 2) diferente afinidad y selectividad por los transportadores de monoaminas (incluida la serotonina);
- 3) diferente farmacocinética;
- 4) diferentes propiedades farmacodinámicas a nivel hepático;
- 5) diferente perfil de efectos adversos y
- 6) diferentes posibilidades de interacciones medicamentosas.

Pasaremos revista en forma práctica a las características farmacológicas principales del grupo para una prescripción racional de los ISRS.

La cuadro 3 ilustra el perfil farmacológico de los cinco ISRS disponibles<sup>(\*)</sup> construido en base a parámetros farmacológicos esenciales en el conocimiento que el médico debe tener en el momento de prescribir correctamente un medicamento.

### Vida media

Parámetro fundamental para la dosificación y conocimiento del tiempo para llegar al estado estacionario. La vida media ideal es de 24 horas, lo que permite la administración en una sola toma diaria. Vemos que la sertralina y paroxetina tienen una vida media de 1 día, es probable que la fluvoxamina deba administrarse en dos tomas, pero en general los ISRS pueden darse en una sola toma. Este hecho es muy importante, ya que el cumplimiento de la medicación se correlaciona inversamente con el número de tomas necesarias. Hay que destacar que la fluoxetina tiene una vida media muy prolongada lo que retrasa enormemente la llegada al estado estacionario, que se alcanza en un mes luego de la administración, para la sustancia madre. Otra dificultad con la fluoxetina es su metabolito activo, norfluoxetina, que tiene la misma actividad farmacológica que la fluoxetina pero con una vida media más prolongada aún, llegando al estado esta-

\* En Uruguay disponemos actualmente de fluoxetina (varias marcas genéricas) y de sertralina (original, Zoloft, Pfizer).

**Cuadro 3**  
Perfil farmacológico de los ISRS

	Sertralina 1	Citalopram 2	Fluoxamina 3	Paroxetina 4	Fluoxetina 5
Vida media	1 día	33 horas	17-22 horas	1 día (dosis baja)	1-5 días (7-15 días)
Metabolitos activos	no	no	no	si	si
Dosis prop. [P]	si	si	no	no	no
[P] dependiente de la edad	no	si	no	si	si
Inhibición					
CP <sub>450</sub> IID6	No	Sí(+)	No	Sí(+++)	Sí(+++)
CP <sub>450</sub> 1A2	No	No	Sí(+++)	No	No
CP <sub>450</sub> IIIA4	No	No	Sí(++)	No	Sí(++)

cionario en 2 meses. Esto dificulta el manejo de este fármaco y, por otro lado, en poblaciones especiales como pacientes mayores de 65 años o con patologías hepáticas o renales, los niveles plasmáticos de fluoxetina y norfluoxetina pueden llegar a concentraciones muy elevadas produciendo efectos adversos que pueden hacer intolerable la medicación e inducir interacciones medicamentosas de importancia clínica. Otra dificultad con este fármaco se observa cuando debe sustituirse por otro, ya que su desaparición completa del organismo se produce luego de 2 meses de interrupción de su administración.

#### Metabolitos activos

La presencia de metabolitos clínicamente activos dificulta el manejo de un fármaco, ya que éstos pueden producir efectos farmacocinéticos sobre la sustancia madre (autoinhibición de su metabolismo, por ejemplo) u otros fármacos que recibe el paciente (interacciones farmacocinéticas). También pueden producir efectos farmacodinámicos que pueden ser similares o diferentes a la sustancia madre. Los ISRS sertralina, citalopram y fluoxamina no poseen metabolitos activos, mientras paroxetina y fluoxetina producen metabolitos clínicamente significativos.

#### Concentración plasmática proporcional a las dosis

La relación lineal entre dosis y niveles plasmáticos es un parámetro farmacocinético de importancia, el clínico puede predecir el aumento que logrará en la concentración del fármaco en el sitio activo aumentando la dosis cuando se cumple con esta condición. Sertralina y citalopram cumplen con esta condición. No así fluoxamina, paroxetina y fluoxetina.

#### Variaciones farmacocinéticas con la edad

Las alteraciones fisiológicas y patológicas que se observan con el envejecimiento pueden producir profundos cambios en los parámetros farmacocinéticos de los fár-

macos. Sertralina y fluoxamina no presentan cambios en las concentraciones plasmáticas entre sujetos jóvenes y mayores de 65 años. Sin embargo, citalopram, paroxetina y fluoxetina producen niveles plasmáticos significativamente más altos en sujetos mayores de 65 años. Por ejemplo, la misma dosis (20 mg) de fluoxetina produce niveles 200 a 500% más altos en sujetos sanos mayores de 65 años<sup>(23)</sup>.

#### Interacciones con el sistema microsomal hepático de la citocromo P<sub>450</sub>

Este sistema enzimático desempeña múltiples funciones, entre ellas la de metabolizar sustancias endógenas e innumerables fármacos de uso corriente en medicina<sup>(23)</sup>. Los ISRS, como otros antidepresivos, pueden interactuar con distintas isoenzimas del sistema CP<sub>450</sub>; como lo ilustra el cuadro 3 sertralina no inhibe ninguna de las tres isoenzimas de gran significación clínica, citalopram inhibe en forma leve la IID6. Fluoxamina, paroxetina y fluoxetina producen inhibiciones marcadas de estas isoenzimas que tienen consecuencias clínicas. Esta propiedad farmacodinámica explica las interacciones medicamentosas de estos productos. En el caso de la fluoxetina también su metabolito principal es un potente inhibidor de la isoenzima IID6 y, por su larga vida media, este sistema puede estar significativamente inhibido aún uno o dos meses después de suspendida la administración del fármaco.

#### Tratamiento de la depresión: uso de los ISRS como primera instancia terapéutica

Por lo que acabamos de revisar los ISRS producen aportes sustanciales en el manejo farmacológico de la depresión. Los beneficios del uso de ISRS como tratamiento de primera instancia se pueden resumir así: eficacia igual o superior que los antidepresivos clásicos; comienzo del tratamiento con la dosis efectiva, en una sola toma diaria,

**Cuadro 4**  
Efectos adversos de los ISRS

Sertralina	Citalopram	Fluvoxamina	Paroxetina	Fluoxetina
Materias blandas	Boca seca	Náuseas	Disfunción sexual	Nerviosismo
Temblores	Sudoración	Sedación	Poliaquiuria	Ansiedad
Boca seca	Temblores	Constipación	Fatiga	Agitación
	Náuseas	Anorexia	Mareos	Cefaleas
			Sudoración	

**Cuadro 5**  
Dosificación y forma de administración de los ISRS

ISRS	Dosis (mg/día)	Dosis máxima (mg/día)	Administración
Sertralina	50-100	200	1 toma, mañana/noche
Citalopram	20-60	80	1 toma, mañana
Fluvoxamina	100-200	300	1 toma, noche
Paroxetina	20-40	60	1 toma, mañana
Fluoxetina	20-40	80	1 toma, mañana

en más de la mitad de los pacientes; menor posibilidad de discontinuación del tratamiento debido a menor cantidad de efectos adversos; mayor cumplimiento del tratamiento, por lo anterior, por la facilidad en su administración y por menores interacciones medicamentosas; sin toxicidad comportamental, es decir no producen sedación, déficits de atención o de memoria, no disminuyen la performance psicomotora ni interactúan en forma aditiva con depresores del sistema nervioso central; no producen efectos colaterales en el tratamiento prolongado con mayor frecuencia que el placebo ni inducen aumento de peso<sup>(16)</sup>.

#### Efectos adversos

Debido a las propiedades generales de los ISRS comparten efectos adversos similares, sin embargo, pueden distinguirse perfiles diferentes de efectos colaterales entre los distintos ISRS disponibles. Los efectos adversos más frecuentes se observan a nivel gastrointestinal donde todos los ISRS pueden producir náuseas, materias blandas y diarrea en las primeras semanas de tratamiento. En general estos efectos son de leve o mediana intensidad y desaparecen en las primeras semanas, se observan hasta en 20% de los pacientes.

El cuadro 4 ilustra los efectos adversos de los ISRS en estudios controlados doble ciego con una incidencia mayor a 1% sobre el placebo.

#### Dosificación y forma de administración

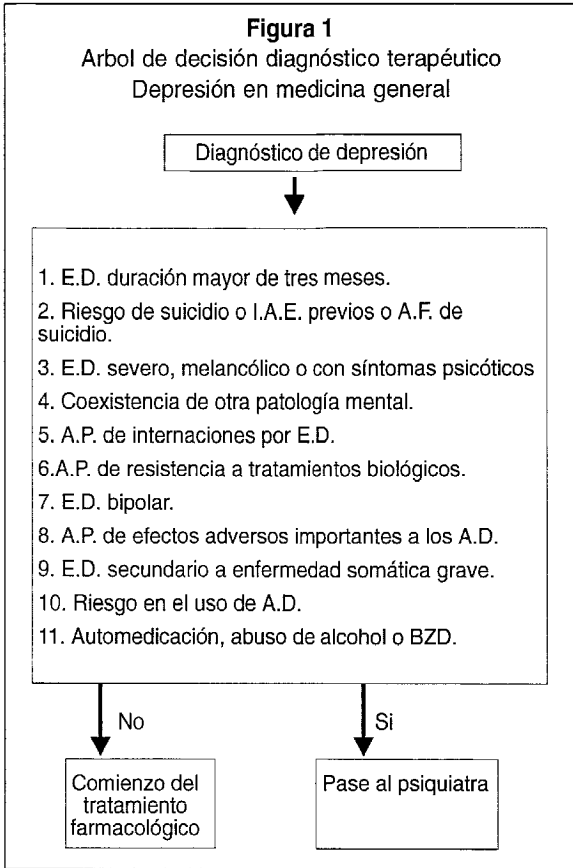
El cuadro 5 presenta las dosis habituales y máximas y la forma de administración de los ISRS.

#### Arbol de decisión diagnóstico y terapéutico para el manejo de la depresión por el médico general

Las figuras 1, 2 y 3 presentan algoritmos para el manejo de la depresión mayor por el médico general. La información contenida en los mismos deriva de una extensa revisión de la literatura internacional, de consensos (Practice guideline for major depressive disorder in adults, American Psychiatric Association, USA, 1993; The depression guideline panel, Agency for Health Care Policy and Research, USA, 1994), y de fructíferas discusiones con colegas en el exterior y en nuestro país.

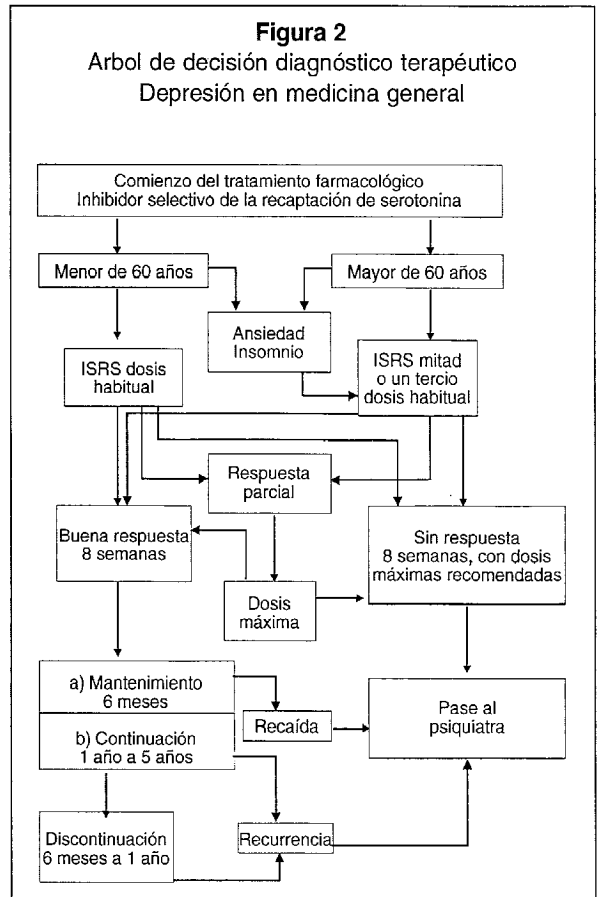
En la figura 1 se presentan 12 situaciones que, si están presentes, el médico general debería derivar al paciente al psiquiatra. En ausencia de las mismas puede comenzar el tratamiento farmacológico de acuerdo a lo propuesto en la figura 2.

Un tratamiento farmacológico adecuado de la depresión consiste en el uso de la dosis correcta del antidepresivo por el tiempo debido. Gracias a estudios controlados y de seguimiento a largo plazo, hoy sabemos en qué tiempo debe conducirse el tratamiento. Lo presentado en la figura 2 es para el paciente sin complicaciones. La fase



ED: estado depresivo  
IAE: intento de autoeliminación  
AP: antecedentes personales

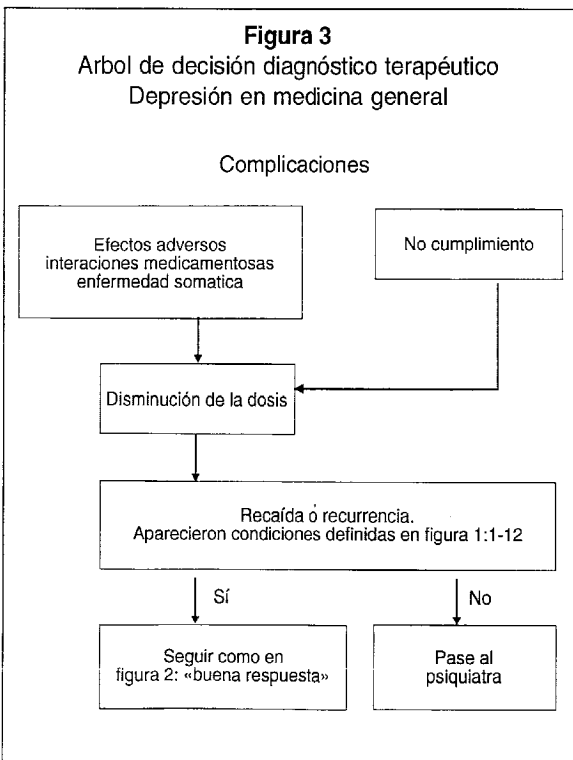
AF: antecedentes familiares  
AD: antidepresivos  
BZD: benzodiazepinas.



aguda del tratamiento, cuyo objetivo es revertir el síndrome depresivo, no debe durar menos de 8 semanas a las dosis adecuadas. La segunda fase se divide en dos, fase de mantenimiento, cuyo objetivo es una estabilización de la respuesta antidepresiva y evitar las recaídas, no debe durar menos de 6 meses; fase de continuación, cuyo objetivo es evitar la aparición de nuevos episodios depresivos, recurrencias, tiene un tiempo variable dependiendo fundamentalmente de los antecedentes del paciente. Si está en su primer episodio depresivo, con completar un año de tratamiento es suficiente; si tiene más de dos episodios previos esta fase debe durar entre 3 a 5 años.

Si en este lapso el paciente no presentó recurrencias y se encuentra asintomático, se plantea la fase de discontinuación, ésta debe ser siempre lenta: entre 6 meses a un año. Las dosis en las distintas fases son variables aunque no hay consenso, la dosis efectiva en la fase aguda es la más eficaz en las fases de mantenimiento y continuación. Si se debiera bajar la dosis, hacerlo siempre en forma lenta y con controles clínicos más frecuentes.

La figura 3 resume las decisiones frente a las complicaciones más frecuentes. Si la dosis efectiva disminuyera por no cumplimiento o por otra situación intercurrente y esto generase la reaparición de la sintomatología depresiva o la aparición de cualquiera de las condiciones nu-



meradas del 1 al 12 en la figura 1, la derivación al psiquiatra sería la conducta clínica pertinente. Si a pesar de la disminución de la dosis el paciente permanece estable seguir como en "buena respuesta" en la figura 2.

### Conclusiones

Los ISRS representan un gran aporte al tratamiento farmacológico de la depresión, éste puede resumirse en eficacia con seguridad, mayor cumplimiento a largo plazo, mejorando sustancialmente la calidad de vida del paciente depresivo.

### Résumé

Tous les traitements biologiques efficaces de la dépression, augmentent l'activité du système sérotoninergique. Les avances des médicaments qui interagissent sélectivement avec le système sérotoninergique, aboutit aux inhibiteurs sélectifs du recaptage de sérotonine (ISRS). Ceux-ci constituent un grand progrès à la thérapeutique anti-dépressive. Les ISRS ont la même efficacité, ou plus, que les traitements classiques, et ne provoquent pas les effets négatifs gênants et dangereux de ceux-là. Ils ne sont pas toxiques en surdosage et produisent moins d'interactions médicamenteuses sévères. Les ISRS sont efficaces et sûrs, cependant, pas tous (chimiquement différents) ont les mêmes propriétés pharmacologiques. Tout en tenant compte des divers paramètres cliniques, on peut faire un profil pharmacologique afin de les différencier et de guider le choix d'un ISRS. On propose donc une grille de décision diagnostique-thérapeutique, pour le traitement de la dépression avec des ISRS.

### Summary

All biologic treatment that prove effective in dealing with depression result in an increase of the activity of the serotonergic system led to the design of the selective inhibitors of the re-uptake of serotonin (ISRS).

The ISRS's represent a substantial advance in the antidepressive therapy. These drugs have the same or even greater effectiveness as regards classical treatments without the production of adverse and unsafe effects. They are not toxic in overdosage and produce with lesser frequency severe medicamentous interactions. The ISRS's are effective and safe; however not all the components of the group—chemically different—have the same pharmacologic properties. Taking into consideration diverse parameters of clinical importance it is possible to build up a pharmacologic profile enabling their differentiation while providing data of interest at the moment of choice of an ISRS. On the basis of clinico-pharmacologic data a diagnostico-therapeutic decision tree for ISRS treatment of depression, is proposed.

### Bibliografía

1. **Torres JC.** Consultas frecuentes en medicina. Vol 2. Montevideo: L. Médica, 1992: 27–57.
2. **Gaspar E, Balparda S, Escanellas D, Amarelle A, Queirolo L, Bellegoti R.** Consideraciones nosográficas y epidemiológicas sobre la interconsulta psiquiátrica en un hospital general. *Rev Urug Psiquiatr* 1993; 326: 43–57.
3. **Paykel ES, Priest RG.** Recognition and management of depression in general practice: consensus statement. *Br Med J* 1992; 305: 1198–202.
4. **Freeling P.** Diagnosis and treatment of depression in general practice. *Br J Psychiatr* 1993; 163 (supl 20): 14–9.
5. **Priest RG.** Improving the management and knowledge of depression. *Br J Psychiatr* 1994; 164: 285–7.
6. **Lista A.** Neurobiología de la serotonina. *Psiquiatr Pract* 1994; 2: 4–9.
7. **Lista A.** Neurobiología de la serotonina. *Arch Psicofarmacol (Psiquiatría, Uruguay)* 1994; 2: 1–8.
8. **Lista A.** Propiedades diferentes de los receptores 5HT1A pre y posinápticos en el sistema nervioso central. *Psiquiatr Biol* 1994; 2: 4–23.
9. **Preskorn SH.** Outpatient management of depression. New York: Prof. Comm., 1994.
10. **Lista A.** Psicofarmacología de la depresión: uso de los ISRS como tratamiento de primera instancia. II Congreso Mundial de Estados Depresivos, Mendoza, 1994: 29–30.
11. **Benfield P.** Fluoxetine. *Drugs* 1986; 32: 481–508.
12. **Dechant K, Clissold SP.** Paroxetine. *Drugs* 1991; 41: 225–53.
13. **Milne R, Goa KL.** Citalopram. *Drugs* 1991; 41: 450–77.
14. **Van Praag HM, Lecrubier Y.** New perspectives on the treatment of depression. Fluvoxamine. *Drugs* 1992; 43 (suppl 2).
15. **Murdoch D, McTavish D.** Sertraline. *Drugs* 1992; 44: 604–24.
16. **Doogan DP, Caillard V.** Sertraline in the prevention of depression. *Br J Psychiatr* 1992; 160: 217–22.
17. **Boyer WF, Feighner JP.** An overview of paroxetine. *J Clin Psychiatr* 1992; 53 (suppl 2): 3–6.
18. **Gorman J, Wolkow F.** Sertraline as a treatment for panic disorder. *Neuropsychopharmacology* 1994; 10: 197.
19. **Chouinard G, Goodman W, Greist J.** Obsessive-compulsive disorder—treatment with sertraline: a multicenter study. *Psychopharmacol Bull* 1990; 26: 279–84.
20. **Weiss KJ.** Management of anxiety and depression syndromes in the elderly. *J Clin Psychiatr* 1994; 55 (suppl 2): 5–12.
21. **Gram LF.** Risk factors in antidepressant therapy. *Nord J Psychiatr* 1993; 47 (suppl 30): 32–9.
22. **Lane KM, Sweeney M.** Pharmacotherapy of the depressed patient with cardiovascular and/or cerebrovascular illness. *Br J Clin Pharmacol* 1994; 48: 256–62.
23. **Preskorn SH.** Pharmacokinetics of antidepressants: Why and how they are relevant to treatment. *J Clin Psychiatr* 1993; 54 (suppl 9): 14–34.