

Aspectos a considerar para la elección del tratamiento antidepresivo en la depresión unipolar

Sergio Halsband^{1,2,3,4,5,6,7}, Rubén Barenbaum^{1,2,7,8,9,10,11,12,13,14}, Gonzalo E. Barbosa Eyler^{1,3,15,16}

1. Médico psiquiatra.
2. Magíster en Psiconeurofarmacología, Universidad Favaloro.
3. Profesor de Psicofarmacología, Posgrado para Médicos Psiquiatras, Asociación de Psiquiatras Argentinos (APSA).
4. Profesor Titular de Neuropsicofarmacología II, Maestría en Neuropsicofarmacología Clínica, Universidad Barceló.
5. Presidente del Capítulo de Trastornos del Estado de Ánimo, APSA.
6. Presidente Honorario del Capítulo de Psicofarmacología, APSA.
7. Director del Programa de Actualización en Psiquiatría (PROAPSI).
8. Profesor Adjunto en la Cátedra de Psicofarmacología en la Carrera de Médico Psiquiatra, APSA.
9. Docente Titular en la Cátedra de Psicofarmacología en la Carrera Universitaria de Médico Psiquiatra dictada en Clínica Dharma.
10. Profesor Titular de Neuropsicofarmacología I en la Maestría de Neuropsicofarmacología Clínica, Universidad Barceló.
11. Integrante del Comité Académico en la Maestría de Neuropsicofarmacología Clínica de la Universidad Barceló.
12. Supervisor de Farmacoterapia de la Carrera de Médico Psiquiatra dictada el Instituto de Posgrado de APSA.
13. Supervisor de Farmacoterapia de Residentes de Psiquiatría en los hospitales Borda, Tornú y Álvarez.
14. Docente invitado de Psicofarmacología al Curso de Revalidación de la Especialidad de Psiquiatría AMA-CRAMA.
15. Docente adscripto y Jefe de Trabajos Prácticos, III Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina (UBA).
16. Profesor adjunto de Terapéuticas y Farmacología, y Salud Mental, Universidad Nacional de La Matanza (UNLAM).

Resumen

La depresión mayor es un trastorno amplio y heterogéneo, que según los manuales DSM, se define por la presencia de al menos cinco criterios de un total de nueve. La mayoría de los ensayos clínicos utilizan esta definición de depresión para la inclusión de pacientes en los estudios, los que a su vez son elegidos según criterios de inclusión y exclusión estrictos, con el objetivo de unificar las características de la población del estudio, y conocer las variables, que determinarán la seguridad y eficacia de la droga, en esa población. Sin embargo, esta situación de población ideal de un protocolo difiere de la población real que recibirá la droga cuando salga al mercado para su distribución a la población general.

Se suponía, en el marco teórico al menos, que prácticamente todos los antidepresivos de un mismo grupo, por ser semejantes, tendrían el mismo efecto. Sin embargo, los avances en farmacogenética, farmacodinamia, y farmacovigilancia, nos advirtieron sobre nuevos efectos adversos e interacciones que nos llevan a tomar otras precauciones en la indicación de un antidepresivo en un paciente dado. Por ende, conocer el perfil de cada individuo, es indispensable.

Palabras claves: Depresión - Antidepresivos - Efectos colaterales - Comorbilidad - Seguridad - Tolerabilidad.

WHAT TO CONSIDER WHEN CHOOSING AN ANTIDEPRESSANT TO TREAT UNIPOLAR DEPRESSION

Abstract

Major depression is a wide and heterogeneous concept. It is defined by DSM by the presence of 5 out of 9 different criteria. Most studies use the DSM definition of depression to screen patients who are then selected by applying strict inclusion and exclusion criteria. This process helps to unify the characteristics of the population under study and to focus more specifically on the variables that will determine safety and efficacy of the drug being studied. However, this ideal population under study is far from the real people that will be prescribed the drug once it is marketed. It is believed, theoretically at least, that most antidepressants of the same class have the same effect. However, advances in pharmacogenetics, pharmacodynamics and pharmacovigilance have shown new side effects and unexpected interactions that demand we take other precautions when prescribing an antidepressant to any given patient. Therefore, it is necessary to know the individual characteristics of each patient.

Keywords: Depression - Antidepressants - Side effects - Comorbidity - Safety - Tolerability.

Introducción

Con el auxilio de nuestra imaginación, vamos a construir un escenario ficticio. Supondremos que existe una categoría clínica denominada “infección”, que se define por reunir un mínimo de cinco criterios sobre un total de nueve. Estos nueve criterios podrían ser, por ejemplo: 1) fiebre, 2) dolor de garganta, 3) tos con expectoración mucopurulenta, 4) escalofríos, 5) astenia, 6) adinamia, 7) erupciones cutáneas, 8) leucocitosis, y 9) elevación de la eritrosedimentación.

Tal vez podamos intentar clasificar vagamente las infecciones como cutáneas, respiratorias, generalizadas, etcétera, pero sin llegar a especificar si se trata de sífilis, tuberculosis o difteria. Sabemos que la infección es ocasionada por bacterias o virus, pero no alcanzamos a identificar si son estafilococos, bacilos de Koch, proteus o retrovirus, ni siquiera si son grampositivos o gramnegativos. Tenemos un arsenal terapéutico conformado principalmente por drogas denominadas “antibióticos”. La eficacia de estos fármacos fue probada en ensayos clínicos diseñados en base a muestras de pacientes que cumplen los criterios diagnósticos de “infección”, es decir un mínimo de cinco sobre los nueve establecidos. Conjeturamos que los resultados son estadísticamente significativos, pero no superan, digamos, el 60% de eficacia, aunque continuamente ingresen al mercado nuevas moléculas. ¿Cómo elegimos el antibiótico más adecuado para comenzar a tratar una infección?

Vayamos ahora a nuestra disciplina. La definición de la entidad llamada “depresión mayor” por nuestros sistemas diagnósticos más utilizados, los DSM (DSM III, DSM IV y DSM-5) estipula la necesidad de reunir, sobre nueve criterios un mínimo de cinco, uno de los cuales debe ser obligatoriamente el humor triste o la anhedonia. Hablamos de formas atípicas, ansiosas o letárgicas. El DSM-5, con un enfoque dimensional, se esfuerza en distinguir especificadores. Pero la mayoría de los ensayos clínicos para probar eficacia y seguridad de las drogas con las que contamos (los “antidepresivos”), se diseñan sobre la base de la definición de “depresión mayor” que dan los DSM.

Salta a la vista que la información de la que disponemos para la elección de con qué antidepresivo iniciaremos un tratamiento de la “depresión mayor” se asemeja más al escenario imaginario que acabamos de describir que al verdadero panorama de la infectología actual, según el cual existen criterios de precisión, basados en el conocimiento de entidades clínicas bien diferenciadas y su tratamiento específico estandarizado, y hasta de un enfoque personalizado, con cultivos y antibiogramas.

Sin embargo, la pretensión de disponer de este tipo de tratamientos para la depresión y otras enfermedades mentales no es nueva. En los años '70, el paradigma biológico le fue disputando el espacio científico al psicoanalítico y comenzó a popularizarse la teoría monoaminérgica de la depresión (1). La depresión ya no se explicaba por una inadecuada elaboración del complejo de Edipo, sino por una deficiencia de monoaminas en el sistema nervioso central, teoría no demostrada hasta el momen-

to. En consecuencia, según la monoamina que estuviera en falta, se podía hablar de depresiones “noradrenérgicas” y “serotonérgicas”.

A esto le sucedieron los estudios de los metabolitos de los neurotransmisores, en sangre y en orina, como un intento para diferenciar los diferentes subtipos de depresión. Si lo que faltaba, por ejemplo, era metoxihidroxifenilglicol, metabolito de la noradrenalina, la depresión era noradrenérgica y la elección adecuada era un antidepresivo que actuara predominantemente sobre la noradrenalina, como por ejemplo la desipramina. En cambio, si estaban descendidos los valores de ácido 5-hidroxiindolacético, había que indicar un antidepresivo serotonérgico como la clomipramina (2).

Esto generó un gran optimismo inicial, pero fracasó al ponerse a prueba. No se encontró correlación alguna entre los resultados de los análisis y la elección del antidepresivo, y hubo que admitir que el valor predictivo de esos estudios en la práctica tendía a cero.

Sólo en las últimas décadas, esta perspectiva parece estar cobrando nuevo vigor, aunque con una actitud más modesta, dado que por ahora sólo pretende ser un elemento auxiliar más para orientar al psiquiatra en la elección del fármaco. Por el momento, la línea más promisoría parecería estar relacionada con la farmacogenética, aunque su aplicabilidad todavía es muy limitada.

Por ende, la elección racional del antidepresivo debe hacerse sobre la base de distintos aspectos parciales derivados del conocimiento de las drogas y del paciente. Aquí brindamos el estado actual de algunos de ellos.

Elección racional del antidepresivo

No existen diferencias importantes en términos de eficacia entre los antidepresivos clásicos como los antidepresivos tricíclicos (ATC) y los nuevos: los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y los inhibidores de la recaptura de serotonina y noradrenalina (IRSN), bupropión y mirtazapina.

Los nuevos antidepresivos son fármacos con baja incidencia de efectos adversos y son mejor tolerados que los ATC, lo que en la vida real mejora la adherencia de los pacientes a la medicación.

La fluoxetina fue el primer ISRS aprobado en los Estados Unidos en diciembre de 1987, y luego se aprobaron la sertralina, paroxetina, citalopram, escitalopram y fluvoxamina (3). Su impacto exitoso inicial, se debió sobre todo a la ausencia de efectos antihistaminérgicos, anticolinérgicos, anti alfa 1 adrenérgicos y cardiotoxicos (4).

Sin embargo, en relación a los ISRS y los IRSN, hay características que merecen ser tenidas en cuenta a la hora de nuestra elección farmacológica: la edad avanzada del paciente, la población sexualmente activa, algunas situaciones especiales (como el posoperatorio, el antecedente de un infarto de miocardio, tratamiento quimioterápico), la presencia de asociaciones comórbidas y la medicación concomitante. Por lo antedicho, nuestro enfoque no se centra principalmente en la eficacia, sino en la seguridad y la tolerabilidad.

1) Población de edad avanzada

Disminución de la densidad mineral ósea

Un estudio de cohorte prospectivo que evaluó a 2722 mujeres con un promedio de edad de 78.5 años, publicado en 2007 por Diem y colaboradores, concluyó que los ISRS pero no los antidepresivos tricíclicos están asociados con un aumento en la tasa de pérdida ósea de la cadera en este grupo. La densidad mineral ósea fue más baja en las pacientes que tomaban ISRS (-0,82%) versus las pacientes que tomaban tricíclicos (- 47%) (5). Una hipótesis sobre el posible mecanismo de acción implicado es que los transportadores de 5-HT se encuentran en osteoblastos, osteoclastos y osteocitos.

Aumento del riesgo de fracturas

En un estudio de cohorte prospectivo con 5008 pacientes, Richards y colaboradores concluyeron que la administración diaria de un ISRS en adultos de 50 años o más, duplicó el riesgo de fracturas, asociadas a una disminución de la densidad mineral ósea, en cadera y columna lumbar (3, 4, 6).

Por esto, en mujeres adultas mayores de más de 75 años, que cursen un trastorno depresivo y vayan a ser medicadas con un ISRS, y que a su vez presenten factores de riesgo para osteoporosis (EPOC, diabetes, tratamiento prolongado con corticoesteroides) realizar medición de la densidad mineral ósea, con Densitometría ósea previo y durante el tratamiento antidepresivo (5).

Riesgo de hiponatremia

Es un efecto adverso infrecuente y reversible asociado a ISRS. Se desarrolla debido a un síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH). Es más frecuente en mujeres de edad avanzada. En este síndrome el hipotálamo fracasa en regular la producción de hormona antidiurética frente a situaciones que así lo requieren (7-11).

Se manifiesta con náuseas, cefalea, inquietud, letargia, desorientación, convulsiones y coma, dependiendo del nivel de natremia y la velocidad de su instalación. (12). La natremia se normaliza con la suspensión del ISRS, en tiempo variable, hasta las 6 semanas (7).

Aumento de interacciones farmacológicas en pacientes polimedcados

La paroxetina (13) y fluoxetina (14-16) son inhibidores potentes del CYP2D6; la duloxetina y el bupropión inhibidores moderados (17). En pacientes polimedcados se recomienda tener esto en cuenta a la hora de elegir el antidepresivo.

En pacientes de edad avanzada los ISRS recomendados, en función de la potencia de inhibición del CYP2D6 y su menor riesgo de interacciones farmacocinéticas, serían: escitalopram, citalopram (a dosis máxima de 20mg

por día), sertralina y, entre los antidepresivos duales, venlafaxina y desvenlafaxina.

2) Consideraciones en la población sexualmente activa

Disfunción sexual

Comprende alteraciones tales como disminución de la libido, anorgasmia y alteraciones eyaculatorias. Su estimación varía entre un 30% y un 70% de los pacientes tratados con ISRS (18) y IRSN.

En un estudio transversal de 6927 pacientes realizado por Clayton y colaboradores en 2002 (19), la prevalencia de disfunciones sexuales, determinadas por la Sexual Functioning Questionnaire (SFQ) fue del 37%. Tanto los ISRS como los IRSN son los antidepresivos que tienen valores de prevalencia más altos.

En un metaanálisis realizado por Serreti y colaboradores en 2009 (20), sobre 31 estudios que comprendieron 10130 pacientes, se determinaron 3 categorías de riesgo de disfunción sexual inducida por antidepresivos:

- Alto riesgo (citalopram, fluoxetina, paroxetina, sertralina y venlafaxina)
- Moderado riesgo (escitalopram, fluvoxamina, duloxetina, imipramina)
- Bajo riesgo (mirtazapina, bupropión).

La disfunción sexual es un efecto secundario clásico de los fármacos que inhiben el transportador de serotonina (5-HT). La vortioxetina en dosis de 20 mg/día (según lo medido en la Escala de Experiencias Sexuales de Arizona) tuvo una tasa de disfunción sexual equivalente a duloxetina 60 mg/día (20), pero no en dosis más bajas. Estos resultados son consistentes con la menor ocupación del transportador de 5-HT con vortioxetina para dosis menores de 20 mg/día (21, 22).

El impacto de la vilazodona sobre la función sexual es mínimo. El mecanismo responsable sería la acción agonista parcial sobre receptores 5-HT_{1A} postsinápticos, con aumento en la liberación de dopamina. Este agonismo parcial también explicaría por qué no afecta el peso corporal (24).

3) Situaciones especiales

Postoperatorio

Existe mayor riesgo de sangrado gastrointestinal en el postoperatorio de pacientes tratados con ISRS, particularmente en combinación con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) (3). El uso de ISRS se asoció a mayor necesidad de transfusiones sanguíneas luego de intervenciones quirúrgicas. Esto se evidenció en un estudio clínico con 520 pacientes, dirigido por Movig y publicado en el año 2003. En el mismo se comparó: 1) pacientes que tomaban ISRS, 2) pacientes que tomaban antidepresivos no serotoninérgicos y 3) pacientes que no tomaban antidepresivos. El riesgo de sangrado y requerimiento

transfusional postoperatorio fue significativamente mayor en los pacientes tratados con ISRS (odds ratio: 3,71). Esto es debido a que los ISRS inhiben la activación plaquetaria mediada por la serotonina (25).

Además, la asociación de ISRS con antiagregantes plaquetarios como el clopidogrel y el ácido acetil salicílico aumenta el riesgo de eventos hemorrágicos (26). El riesgo de sangrado no contraindica el uso de ISRS, pero plantea la necesidad de estar alerta si se combinan con AINEs o antiagregantes plaquetarios como el clopidogrel.

Se recomiendan medidas gastroprotectoras contra el sangrado gastrointestinal, incluidas la coadministración de un inhibidor de la bomba de protones (por ejemplo, omeprazol) o un bloqueante H2 (como ranitidina) en pacientes medicados con AINEs e ISRS (27).

Protección cardiovascular

La depresión es una condición comórbida frecuente en pacientes con enfermedad cardiovascular y ha sido identificada como un factor de riesgo independiente para eventos cardíacos. Los episodios de síndrome coronario agudo son comórbidos con el trastorno depresivo mayor en una proporción aproximada del 20% (28).

Algunos autores consideran que la depresión comórbida con enfermedad cardíaca incrementa la morbi-mortalidad (29, 30). La depresión luego de un evento coronario agudo ha sido identificada como un factor de riesgo de muerte, independiente del evento cardiovascular. Por otro lado, el trastorno depresivo mayor complica la recuperación del síndrome coronario agudo y se asocia con un deterioro en la calidad de vida (31).

El estudio SADHART (Sertraline Anti-Depressant Heart Attack Trial, por su sigla en inglés) evaluó a 369 pacientes con infarto agudo de miocardio y trastorno depresivo mayor sobre la seguridad y eficacia del tratamiento con sertralina en dosis de 50-200 mg/día o placebo durante 24 semanas (32). La sertralina demostró ser segura (29, 30), y no se observaron cambios en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, ni modificaciones en el intervalo QT (33).

El subestudio de función plaquetaria del estudio SADHART publicado por Serebruany y colaboradores, demostró la reducción de la activación plaquetaria y endotelial con el uso de sertralina. Por lo tanto, los ISRS se pueden indicar como tratamiento de la depresión en pacientes con morbilidad cardiovascular (34, 35).

Los pacientes con diagnóstico de depresión mayor tienen una mayor activación plaquetaria y endotelial, lo que explicaría la mayor vulnerabilidad de estos pacientes a los eventos vasculares cardíacos y cerebrales.

Markovitz y colaboradores evaluaron la actividad plaquetaria en 21 pacientes con depresión antes y después de 6 semanas de tratamiento con sertralina, utilizando un grupo control como comparador. La actividad plaquetaria disminuyó en forma significativa en el grupo tratado con sertralina, independiente de la mejoría de la depresión, ya que el estudio fue de corto plazo (36).

Olvidos en la toma de la medicación

Los síntomas por discontinuación del tratamiento se dan con mayor propensión con paroxetina (13) y venlafaxina (38, 39), y consisten en vértigo, náusea, letargia, cefalea, ataxia, temblor, sudoración, insomnio, vómitos, diarrea, irritabilidad, ansiedad, y agitación.

La vida media prolongada de la fluoxetina le confiere mayor protección en relación al síndrome de discontinuación (37).

Depresión atípica

En este subtipo de depresión hay síntomas neurovegetativos invertidos (hiperfagia e hipersomnias), por lo que el antidepresivo de primera elección es el bupropión que inhibe la recaptación de noradrenalina y dopamina (40, 41).

Apatía por ISRS

Si bien se trata de un efecto colateral, a veces la apatía inducida por ISRS se confunde con una manifestación de la depresión, lo que suele llevar a una terapéutica equivocada, como el aumento de la dosis. La apatía por ISRS puede describirse como un aplanamiento afectivo, referido por los pacientes como una disminución de la capacidad para sentir experiencias o una atenuación de las fluctuaciones normales en el estado de ánimo (42). Otros autores mencionan que sus pacientes lo describen como "incapacidad para llorar" o "rango de afecto reducido" (43). Los ISRS pueden inducir síndrome de apatía al parecer con mayor probabilidad en individuos con personalidad de base con baja ansiedad y altamente extrovertidas. Si bien este efecto no está claramente comprendido, se especula que los ISRS podrían reducir la actividad del lóbulo frontal en algunos pacientes (42). Se supone que tendrían mayor riesgo de padecerlo aquellos individuos que ya lo han presentado en tratamientos previos con ISRS. Asimismo se describe que el bupropión es el antidepresivo que menos produce el embotamiento emocional (43). Por ende, sería recomendado en pacientes de estas características indicar un fármaco con un perfil más noradrenérgico, como el bupropión.

Depresión estacional

En el año 2006, el bupropión XL se convirtió en el primer medicamento (y sigue siendo el único) en recibir la aprobación para el tratamiento preventivo de los síntomas depresivos estacionales. Un estudio publicado en 1992 ya había sugerido la eficacia del bupropión como tratamiento para la depresión invernal (44).

En el año 2005, Modell et al. publicaron tres ensayos randomizados, controlados con placebo que incluyeron 1,042 pacientes ambulatorios con diagnóstico de episodios depresivos mayores estacionales. El bupropión XL en dosis de 150-300 mg/día redujo la frecuencia de apa-

rición de la depresión invernal en un 44% y protegió contra la recurrencia de episodios depresivos mayores estacionales (45, 41).

Cesación tabáquica

En 1997 el bupropión fue aprobado por la FDA para la indicación de ayudar a la suspensión del hábito de fumar. Esta observación surgió de casualidad, por la suspensión no planificada del hábito de fumar en sujetos deprimidos tratados con bupropión (46).

Obesidad

La probabilidad de aumento de peso significativo (mayor del 7% del basal) es mayor con paroxetina que con sertralina, citalopram o fluoxetina (3, 47-49).

En 2013, la FDA aprobó la combinación de bupropión-naltrexona, para el tratamiento de la obesidad (definida como índice de masa corporal [IMC] ≥ 30) o con sobrepeso (definido como IMC 25-29) en pacientes con al menos un factor de riesgo cardiovascular (50). La combinación de bupropión y naltrexona, condujo a reducciones en la adiposidad total y visceral (51).

Disfunción cognitiva

Un 10 a 30% de los pacientes en tratamiento con ISRS y IRSN, mencionan déficit de atención y dificultad para encontrar las palabras, a pesar de la mejoría de los síntomas depresivos (52).

Sin embargo, en tres ensayos a corto plazo se demostró que la vortioxetina además de tener una acción antidepresiva positiva por encima del placebo (53- 55), también mostró un efecto significativamente mayor en la Tarea de Sustitución de Símbolos Digitales (DSST): una tarea de lápiz y papel que evalúa la atención, la velocidad de procesamiento y la función ejecutiva. Además, el efecto beneficioso en la cognición se consideró independiente del efecto antidepresivo del fármaco (54). Estos resultados llevaron a la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) pero no a la FDA a aprobar la vortioxetina para el tratamiento de la disfunción cognitiva asociada con el trastorno depresivo mayor (56).

Depresión y náuseas en quimioterapia

La mirtazapina puede ser un complemento seguro y eficaz a la quimioterapia debido a su capacidad para tratar diversos síntomas: las náuseas, mediante un efecto de antagonismo del receptor 5-HT₃; el insomnio, la anorexia y la pérdida de peso a través del antagonismo del receptor H₁; los síntomas de la depresión a través de la transmisión mejorada de 5-HT y noradrenérgica mediante el bloqueo de los receptores 2, 5-HT₂ y 5-HT₃; y los síntomas de ansiedad a través del antagonismo de los receptores 5-HT₂ y 5-HT₃ (57, 58).

Una serie de casos de 20 pacientes con cáncer de mama o ginecológico tratados con mirtazapina demos-

tró una reducción significativa en los síntomas de depresión, ansiedad, náuseas, anorexia e insomnio en 19 de los pacientes (59).

Depresión y quimioterapia con tamoxifeno

Las pacientes tratadas con tamoxifeno deben evitar el uso de los inhibidores del CYP2D6 (paroxetina, fluoxetina, bupropión y duloxetina). El tamoxifeno se metaboliza por el CYP2D6 a su metabolito activo (endoxifeno), que es el que tiene la verdadera actividad antitumoral. Los ISRS, al inhibir el CYP2D6, no permiten que el tamoxifeno se metabolice a endoxifeno, disminuyendo así su actividad antineoplásica (60).

Depresión y enfermedad de Parkinson

La depresión es frecuente en los pacientes con enfermedad de Parkinson (EP) y afecta a aproximadamente la mitad de los pacientes. El diagnóstico es particularmente difícil dado que los síntomas del Parkinson se superponen con los síntomas de depresión (61- 64).

Los ATC pueden ser difíciles de tolerar debido a la disfunción autonómica que es parte del cuadro neurológico. También pueden agravar la hipotensión ortostática y los efectos adversos anticolinérgicos pueden exacerbar los problemas cognitivos, la constipación y la sequedad bucal.

Los ISRS son mejores tolerados, aunque pueden causar insomnio, náuseas, y agitación. Teóricamente los ISRS pueden causar efectos adversos extrapiramidales por aumento de la inhibición mediada por serotonina en el núcleo del rafe y el descenso de la descarga dopaminérgica de la vía nigroestriada. Sin embargo, varios estudios demostraron que tanto sertralina (65, 66) como citalopram (67), mejoraron los síntomas depresivos sin afectar la función motora.

El bupropión, dado sus características farmacodinámicas, es un fármaco útil en el tratamiento de cuadros depresivos en pacientes afectados con Parkinson, aunque la seguridad de su asociación con levodopa no ha sido evaluada exhaustivamente (68).

Depresión y ansiedad

La ansiedad es la comorbilidad más frecuente asociada a depresión (69). Los antidepresivos ISRS y los antidepresivos duales, como la venlafaxina, son eficaces en ambos cuadros. La farmacoterapia se debe iniciar con dosis bajas (por ejemplo, fluoxetina 5mg o paroxetina 10 mg) e ir aumentando gradualmente hasta llegar a rango terapéutico. La titulación rápida puede causar un incremento transitorio de los síntomas (70, 71).

No se encontraron diferencias en la eficacia entre los ISRS (escitalopram, sertralina) e IRSN (venlafaxina XR) (72).

Según las guías de la American Psychiatric Association (APA) del 2010, el ISRS aprobado tanto en depresión como en los trastornos de ansiedad es la paroxetina (73).

Depresión y trastorno por estrés postraumático (TEPT)

No hay datos que demuestren mayor eficacia de un antidepresivo sobre otro. No obstante, habría una ventaja a favor del uso de ISRS, con una tasa de respuesta que no supera el 60% y una tasa de remisión entre el 20 y 30% (73, 74).

Depresión y trastorno obsesivo compulsivo (TOC)

Un tercio de los pacientes con TOC presentan una depresión concurrente. Dos tercios de las personas con diagnóstico de TOC padecerán un cuadro depresivo a lo largo de su vida. (75-78).

Según la revisión de las últimas guías de la World Federation of Societies of Biological Psychiatry, se recomienda el uso de clomipramina e ISRS para el tratamiento de pacientes que presentan TOC y depresión. Las dosis de ISRS para el tratamiento de los síntomas o el trastorno obsesivo comórbido son típicamente más altas (2 o 3 veces más) que las del tratamiento habitual para la depresión (71).

Depresión y consumo de sustancias

La prevalencia de síntomas depresivos en los pacientes que presentan una dependencia del alcohol varía entre el 30 y hasta el 89% de los casos (69-81).

Respecto a la farmacoterapia, no habría grandes diferencias a la hora de la elección del esquema terapéutico en relación a los pacientes depresivos sin comorbilidad, aunque sí se tiene que tener en cuenta las potenciales interacciones farmacológicas de los antidepresivos y estabilizadores del ánimo con la medicación anti-craving que frecuentemente se utiliza en estas situaciones (75). Dentro de los más seguros se destacan el citalopram, el escitalopram y la sertralina.

Se ha descrito la combinación de sertralina con armodafinilo o modafinilo, dada su efectividad para mejorar el ánimo y la motivación y evitar recaídas.

Otra combinación efectiva para el control de los síntomas depresivos y el afecto negativo, sería la asociación entre sertralina y naltrexona (82, 83, 75).

Depresión y dolor

La fibromialgia tiene una alta comorbilidad con trastornos psiquiátricos, sobre todo con depresión (95) y ansiedad. Stahl, entre otros autores, describe la relación entre los síntomas de la fibromialgia y la disfunción de algunos circuitos cerebrales y neurotransmisores como la serotonina y la noradrenalina, involucrados en la vía descendente del dolor, modulando (disminuyendo) la percepción dolorosa (96, 97). Por este motivo, los antidepresivos duales (IRSN) son de primera elección para tratar el dolor asociado a depresión en pacientes con fibromialgia. Si bien en este grupo se encuentran la duloxetina, el milnacipran, la venlafaxina, y la desvenla-

faxina y algunos ATC, sólo están aprobados por la FDA para tratamiento del dolor en la fibromialgia, la duloxetina y el milnacipran.

Viñeta clínica

A partir del siguiente caso clínico, analizaremos algunas variables en juego para la elección del antidepresivo:

Una paciente de 66 años consulta por un cuadro depresivo que fue diagnosticado por su psiquiatra como un episodio depresivo mayor en el contexto de un trastorno depresivo mayor. Fue medicada con citalopram 40 mg/día, y fundamentó su decisión en la edad de la paciente, y la casi nula inhibición del CYP2D6 del citocromo P450.

El citalopram fue uno de los fármacos utilizados en el estudio STAR*D por la baja incidencia de interacciones. El ensayo STAR*D fue un estudio multicéntrico, que incluyó a 4.041 pacientes con depresión mayor no psicótica en una prueba secuencial de varios fármacos antidepresivos (84, 85).

La paciente evolucionó con palpitaciones, síncope y convulsiones, en el contexto de una taquicardia ventricular polimorfa, que requirió su hospitalización.

El citalopram, puede provocar la prolongación del intervalo QT, que es una condición arritmogénica cuando supera los 450 milisegundos, que desencadena una "Torsade de Pointes" (torsión de punta) (86).

La prolongación del intervalo QT es dosis dependiente. En adultos jóvenes no deben superarse dosis mayores a 40 mg/día. Trabajos previos al año 2000, mostraron datos en relación a las dosis altas de citalopram y la seguridad cardiovascular (87, 88). El 24 de agosto de 2011, la FDA lanzó una advertencia (warning) sobre el riesgo asociado a dosis mayores de 40 mg/día de citalopram, e hizo hincapié en que al lanzarse al mercado, se suponían seguras dosis de 60 mg/día (89).

Deben preguntarse antecedentes familiares, y volviendo al caso, un hermano de la paciente falleció de muerte súbita a temprana edad, lo que nos alerta en relación a la prolongación del intervalo QT.

También se debe interrogar sobre los medicamentos concomitantes y la paciente del caso, refirió estar tomando tioridazina 100mg/noche "como hipnótico", que puede prolongar el intervalo QT a niveles riesgosos para la vida del paciente (más de 450 milisegundos).

Se recomienda un electrocardiograma con evaluación cardiológica, con el uso de citalopram en pacientes con riesgo de prolongación del intervalo QT (90, 91).

Hay una diferencia sustancial en la prolongación del intervalo QT que provoca el citalopram, comparado con la fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina y sertralina (92, 93).

En 2013, la FDA revisó el prospecto de la fluoxetina, declarando que debe utilizarse con precaución en pacientes con síndrome de QT congénito, con historia previa de prolongación de QT, con historia familiar de prolongación del intervalo QT o muerte súbita y otras condiciones que predisponen a la prolongación del intervalo QT, incluyendo a los inhibidores del CYP2D6 (94).

Teniendo en cuenta los antecedentes de esta paciente, ¿cuáles son los antidepresivos que indicaríamos como primera elección?

De los inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (ISRS), teniendo en cuenta la poca incidencia de prolongación del intervalo QT estarían indicados la sertralina, la paroxetina y la fluvoxamina. En relación a la paroxetina hay un reporte de caso de una mujer de 43 años que tuvo una prolongación del intervalo QT (476 milisegundos) luego de haber tomado durante 17 días, paroxetina 50 mg/día (94). Además, la paroxetina no sería una opción de primera línea para esta paciente, por su edad y las potenciales interacciones con otros fármacos por ser un potente inhibidor del CYP2D6.

Conclusiones

Recapitulando lo expuesto hasta el momento, no son muchos los predictores que podemos identificar para la elección del antidepresivo. Las formas clínicas que puede adoptar esa entidad imprecisa que denominamos depresión unipolar nos aportan una orientación bastante precaria.

Sabemos que 1) las distimias se tratan con los mismos antidepresivos que los episodios de depresión mayor, aunque puede variar la duración del tratamiento; 2) las depresiones atípicas, que antes se trataban preferentemente con IMAO, ahora se tratan con ISRS, IRSN o bupropión, que de todos modos son la elección más frecuente para el tratamiento farmacológico de las depresiones en general; 3) las depresiones psicóticas muchas veces ameritan asociar un antidepresivo y un antip-

sicótico al inicio y 4) las depresiones con características mixtas no deben ser medicadas con antidepresivos (98).

No hay estudios complementarios, ni por imágenes ni de laboratorio, que nos orienten verdaderamente hacia la elección del antidepresivo. La línea de investigación más promisoría parece ser la farmacogenética, pero su actual desarrollo es aún insuficiente como para que se justifique su implementación de rutina en el momento de elegir el tratamiento (99).

Además existen características propias del paciente, como las comorbilidades médicas y psiquiátricas, la co-medicación con drogas que pueden interactuar con antidepresivos, el impacto subjetivo de posibles consecuencias del tratamiento (como la disfunción sexual o el aumento de peso), que nos orientan a la elección del antidepresivo según su perfil de contraindicaciones, interacciones y efectos colaterales. Esto sí es esencial para tener en cuenta, pero es una elección por descarte: no nos especifica qué debemos usar sino qué no debemos usar. Nos predice la seguridad y/o la tolerabilidad del tratamiento, pero no nos dice nada acerca de la eficacia.

Finalmente, un factor que a pesar de ser obvio no siempre es respetado: los antecedentes de buena respuesta y tolerabilidad en un tratamiento previo, no solamente en el mismo paciente sino en familiares directos. No obstante, se reportan algunos casos en que una droga exitosa en un momento anterior no produce el mismo resultado si es administrada nuevamente.

En el futuro, es factible que la identificación de los distintos endofenotipos que subyacen a presuntas fenocopias de lo que llamamos depresión y su posible identificación a través de datos clínicos nos conduzca a tratamientos personalizados de alta eficacia y tolerabilidad. ■

Referencias bibliográficas

- Jufe G. *Psicofarmacología Práctica*. Polemos. 2017. Buenos Aires. 47-240.
- Queiroz EA, Lombardi AB, Furtado CR, Peixoto CC, Soares TA, et al. Biochemical correlate of depression in children. *Arq Neuropsiquiatr*. 1991 Dec;49(4):418-25. PMID:1726820
- Labbate LA, Fava M, Rosenbaum JF, Arana GW: Drugs for the Treatment for Depression, Chapter 3. In:Labbate LA, Fava M, Rosenbaum JF, Arana GW, eds. *Handbook of Psychiatric Drug Therapy*. 6th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins. 2010:54-109.
- Barenbaum R. Fluoxetina, sertralina, paroxetina, fluvoxamina y citalopram. En: Alvano SA. *Trastornos depresivos y de ansiedad. Aspectos neurobiológicos, clínicos y terapéuticos*. Capítulo 10. Parte B. pág. 133-140. Editorial Scien, 2010.
- Diem SJ, Blackwell TL, Stone KL; Yaffe K et al. Use of antidepressants and rates of hip bone loss in older women: the study of osteoporotic fractures. *Arch Intern Med*. 2007;167(12):1240-5.
- Richards JB, Papaioannou A, Adachi JD, Joseph L, et al. Effect of selective serotonin reuptake inhibitors on the risk of fracture. *Arch Intern Med*. 2007 Jan 22;167(2):188-94.
- Rottmann CN. SSRIs and the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Am J Nurs*. 2007;107(1):51-8.
- Block DR, Yonkers, KA, Carpenter LL. Sertraline. In: Schatzberg AF, Nemeroff CB, eds. *Textbook of Psychopharmacology*. 4th ed. Arlington, American Psychiatric Publishing, Inc., 2009:307-320.
- Bradley M, Foote E, Lee E, et al. Sertraline-associated syndrome of inappropriate antidiuretic hormone: case report and review of the literature. *Pharmacotherapy* 1996;16(4):680-3.
- Wright SK, Schroeter S. Hyponatremia as a complication of selective serotonin reuptake inhibitors. *J Am Acad Nurse Pract*. 2008;20(1):47-51.
- Flint AJ, Crosby J, Genik JL: Recurrent hyponatremia associated with fluoxetine and paroxetine. *Am J Psychiatry* 1996;153(1):134.
- Roseboom PH, Kalin NH. Citalopram and Escitalopram. In: Schatzberg AF, Nemeroff CB. *Textbook of Psychopharmacology*. Fifth Edition. The American Psychiatric Association Publishing, 2017: 431-453.

13. Howlett JR, Stein MB, Nemeroff CB. Paroxetine. In: Schatzberg AF, Nemeroff CB, eds. *Textbook of Psychopharmacology*. Fifth Edition. American Psychiatric Association Publishing, 2017:385-418.
14. Ciraulo DA, Shader RI. Fluoxetine drug-drug interactions, I: antidepressants and antipsychotics. *J Clin Psychopharmacol* 1990;10(1):48-50.
15. Ciraulo DA, Shader RI, Greenblatt DJ. Antidepressants. En: Ciraulo DA, Shader RI, Greenblatt DJ, Creelman WI. *Drug Interactions in Psychiatry*. Second Edition. Capítulo 2. Pág. 29-128. Williams & Wilkins, 1995.
16. Sandson NB. *Drug Interactions Casebook. The Cytochrome P450 System and Beyond*. American Psychiatric Publishing, 2003.
17. Oesterheld JR. 2D6. In: Wynn GH, Oesterheld JR, Cozza KL, Armstrong SC. *Clinical Manual of Drug Interaction. Principles for Medical Practice*. Chapter 5, pág. 77-97. American Psychiatric Publishing, 2009.
18. Daray FM, Grendas LN, Puppo S, Rodante D. *Aspectos prácticos en el manejo de psicofármacos*. 2017. Capítulo 1: 13-29. 1era edición. Buenos Aires. Editorial Salerno.
19. Clayton AH, Pradko JF, Croft HA, Montano CB, Leadbetter RA, et al. (2002) Prevalence of sexual dysfunction among newer antidepressants. *J Clin Psychiatry*. 63 (4): 357-366.
20. Serretti A, Chiesa A. Treatment-emergent sexual dysfunction related to antidepressants: a meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol* 2009; 29(3): 259-266.
21. Baldwin DS, Chrones L, Florea I, et al. The safety and tolerability of vortioxetine: Analysis of data from randomized placebo-controlled trials and open-label extension studies. *J Psychopharmacol* 2016, 30(3):242-252.
22. Takano A, Suzuki K, Kosaka J, et al. A dose-finding study of duloxetine based on serotonin transporter occupancy. *Psychopharmacology* 2006 (Berl)185(3):395-399.
23. Blier P. Vortioxetine. In: Schatzberg AF, Nemeroff CB, eds. *Textbook of Psychopharmacology*. Quinta edición. Capítulo 16. Arlington, American Psychiatric Association Publishing, 2017:467-477.
24. Jufe G. Antidepresivos. En: *Psicofarmacología Práctica*. Capítulo 2, pág 47-240. Cuarta Edición, 2017. Editorial Polemos.
25. Movig KL, Janssen MW, de Waal Malefijt J, Kabel PJ et al. Relationship of serotonergic antidepressants and need for blood transfusion in orthopedic surgical patients. *Arch Intern Med* 2003;163(19):2354-8.
26. Serebruany VL: Selective serotonin reuptake inhibitors and increased bleeding risk: are we missing something? *Am J Med* 2006;119(2):113-6.
27. Dodd S, Mitchell P, Bauer M, Yatham L, Young AH et al. Monitoring for antidepressant-associated adverse events in the treatment of patients with major depressive disorder: an international consensus statement. *The World Journal of Biological Psychiatry* 2017.
28. Glassman AH, Bigger T, Gaffney M et al: Onset of major depression associated with acute coronary syndromes: relationship of onset, major depressive disorder history, and episode severity to sertraline benefit. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63(3):283-288.
29. Musselman DL, Tomer A, Nemeroff CB et al: Exaggerated platelet reactivity in major depression. *Am J Psychiatry* 1996;153(10):1313-1317.
30. Serebruany VL, Glassman AH, Malinin AI, Nemeroff CB, et al: Platelet/endothelial biomarkers in depressed patients treated with the selective serotonin reuptake inhibitor sertraline after acute coronary events. The Sertraline AntiDepressant Heart Attack Randomized Trial (SADHART) Platelet Substudy. *Circulation* 2003;108(8):939-944.
31. Swenson JR, O'Connor CM, Barton D, et al. Influence of depression and effect of treatment with sertraline on quality of life after hospitalization for acute coronary syndrome. *Am J Cardiology* 2003;92(11):1271-1276.
32. Glassman AH, O'Connor CM, Califf RM, Swedberg K et al. Sertraline treatment of major depression in patients with acute MI or unstable angina. *JAMA* 2002;288(6):701-709.
33. Joynt KE, O'Connor CM. Lessons from SADHART, ENRICHED, and other trials. *Psychosom Med* 2005;67Suppl 1:S63-S66.
34. Sauer WH, Berlin JA, Kimmel SE: Selective serotonin reuptake inhibitors and myocardial infarction. *Circulation* 2001;104(16):1894-1898.
35. Sauer WH, Berlin JA, Kimmel SE. Effect of antidepressants and their relative affinity for the serotonin transporter on the risk of myocardial infarction. *Circulation* 2003;108(1):32-36.
36. Markovitz JH, Shuster JL, Chitwood WS, et al. Platelet activation in depression and effects of sertraline treatment: An open-label study. *Am J Psychiatry* 2000;157(6):1006-1008.
37. Rosenbaum JF, Ionescu DF: Fluoxetine. In: Schatzberg AF, Nemeroff CB, eds. *Textbook of Psychopharmacology*. Fifth Edition. Chapter 10. Arlington, American Psychiatric Association Publishing, 2017:335-358.
38. Haddad PM, et al. Antidepressant discontinuation syndromes. En: Haddad P, Dursun S, Deakin B eds. *Adverse Syndromes and Psychiatric Drugs*, New York, Oxford University Press Inc, 2004:183-205.
39. Schatzberg AF, Haddad P, Kaplan EM, et al. Serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome: a hypothetical definition. Discontinuation Consensus panel. *J Clin Psychiatry*. 1997;58Suppl 7:5-10.
40. Jefferson JW, Rush AJ, Nelson JC, et al. Extended-release bupropion for patients with major depressive disorder presenting with symptoms of reduced energy, pleasure, and interest: findings from a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 67(6):865-873, 2006.
41. Hamilton DV, Clayton AH. Bupropion. In: Schatzberg AF, Nemeroff CB, eds. *Textbook of Psychopharmacology*. Quinta edición. Capítulo 18. Arlington, American Psychiatric Association Publishing 2017:495-513.
42. Ghaemi SN. *Clinical Psychopharmacology, Principles and Practice*. Pag. 89. Oxford ed. 2019.
43. Goodwin GM, Price J, De Bodinat C, Laredo J. Emotional blunting with antidepressant treatments: a survey among depressed patients. *Journal of Affective Disorders* 2017. 05.048.
44. Dilsaver SC, Qamar AB, Del Medico VJ. The efficacy of bupropion in winter depression: results of an open trial. *J Clin Psychiatry* 53(7):252-255, 1992.
45. Modell JG, Rosenthal NE, Harriett AE, et al. Seasonal affective disorder and its prevention by anticipatory treatment with bupropion XL. *Biol Psychiatry* 58(8):658-667, 2005.
46. Hudziak JJ, Rettew DC. Bupropion, in *The American Psychiatric Publishing Textbook of Psychopharmacology*. Tercera edición. Editado por Schatzberg AF, Nemeroff CB. American Psychiatric Publishing, 2004, pp 327-339.
47. Fava M. Weight gain and antidepressants. *J Clin Psychiatry* 2000;61Suppl 11:37-41.

48. Preskorn SH. Effects of antidepressants on the cytochrome P450 system. *Am J Psychiatry*. 1996;153(12):1655-1670.
49. Preskorn SH, Shah R, Neff M. The potential for clinically significant drug-drug interactions involving the CYP 2D6 system: effects with fluoxetine and paroxetine versus sertraline. *J Psychiatr Pract* 2007; 13(1):5-12.
50. Apovian CM, Aronne L, Rubino D. COR-II StudyGroup: A randomized, phase 3 trial of naltrexone SR/bupropion SR on weight and obesity-related risk factors (COR-II). *Obesity* (Silver Spring) 2013, 21(5):935-943.
51. Smith SR, Fujioka K, Gupta AK, et al. Combination therapy with naltrexone and bupropion for obesity reduces total and visceral adiposity. *Diabetes Obes Metab* 2013, 15(9):863-866.
52. Cassano P, Fava M: Tolerability issues during long-term treatment with antidepressants. *Ann Clin Psychiatry* 2004;16(1):15-25.
53. Katona C, Hansen T, Olsen CK. A randomized, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced, fixed-dose study comparing the efficacy and safety of Lu AA21004 in elderly patients with major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2012, 27(4):215-223.
54. Mahableshwarkar AR, Zajecka J, Jacobson W. A randomized, placebo-controlled, active-reference, double-blind, flexible-dose study of the efficacy of vortioxetine on cognitive function in major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology* 2015 40(8):2025-2037.
55. McIntyre RS, Lophaven S, Olsen CK: A randomized, double-blind, placebo-controlled study of vortioxetine on cognitive function in depressed adults. *Int J Neuropsychopharmacol* 2014, 17(10):1557-1567.
56. McIntyre RS, Florea I, Tonnoir B, Loft H, Lam RW, Christensen MC. Efficacy of Vortioxetine on cognitive functioning in working patients with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2017;78(1):115-121.
57. Kast RE. Mirtazapine may be useful in treating nausea and insomnia of cancer chemotherapy. *Support Care Cancer* 2001, 9(6):469-470.
58. Schatzberg AF. Mirtazapine. En: Schatzberg AF, Nemeroff CB, eds. *Textbook of Psychopharmacology*. Quinta edición. Capítulo 17. Arlington, American Psychiatric Association Publishing, 2017:479-493.
59. Thompson DS. Mirtazapine for the treatment of depression and nausea in breast and gynecological oncology. *Psychosomatics* 2000, 41(4):356-359.
60. Andrade Ch. Breast Cancer and Antidepressant Use. *Journal Clin Psychiatry* 2012 73:9, e1156-e1157.
61. McDonald WM, Richard IH, DeLong MR. Prevalence, etiology and treatment of depression in Parkinson's disease. *Biol Psychiatry* 2003, 54: 363-375.
62. Rana AQ, Qureshi ARM, Fareez F, Rana M. Impact of ethnicity on mood disorders in Parkinson's disease. *International Journal of Neuroscience* 2015, 126 (8): 734-738.
63. Kritzinger C, Vollstedt EJ, Huckelheim K, Lorwin A, Graf J. Qualitative characteristics of depression in Parkinson's patients and controls. *Behavioural Neurology*. 2015.
64. Zahodne LB, Marsiske M, Okun MS, Bowers D. Components of depression in Parkinson disease. *Journal of Geriatric Psychiatry Neurol* 2012, 25 (3):131-137.
65. Ceravolo R, Nuti A, Piccinni A, Dell'Angello G, Bellini G. Paroxetine in Parkinson's disease: effects on motor and depressive symptoms. *Neurology* 2000, 55: 1216-1218.
66. Hauser RA, Zesiewicz TA. Sertraline for treatment of depression in Parkinson's disease. *MovDisord* 1997, 12: 756-759.
67. Rampello L, Chiechio S, Raffaele R, Vecchio I, Nicoletti F. The SSRI citalopram, improves bradykinesia in patients with Parkinson's disease treated with L-dopa. *Clin Neuropharmacol* 2002, 25: 21-24.
68. Wikinski S, Jufe G. El tratamiento farmacológico en psiquiatría: Indicaciones, esquemas terapéuticos y elementos para su aplicación racional. 2004. Cap 18: 339 - 347. 1 era edición. Ed Panamericana. Buenos Aires.
69. Vázquez G. Trastornos del estado de ánimo: Depresión y bipolaridad. (159-172). 3era edición. CABA. Ed. Polemos, 2017.
70. Bauer M, Bschor T, Pfenning A, Whybrow PC, Angst J, Versiani M, Moller HJ, WFSBP Task Force on Unipolar Depressive Disorders. *The World Journal of Biological Psychiatry* 2007; 8(2): 67-104.
71. Bauer, M, Severus E, Moller HJ, Young AH, and WFSBP Task Force on Unipolar Depressive Disorders. Pharmacological treatment of unipolar depressive disorders: summary of WFSBP guidelines. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice* 2017, 21:3, 166-176.
72. Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS, Toutjman V, Bhat V, CANMAT Depression Work Group. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 3. Pharmacological Treatments.
73. Alvano S. Trastornos del estado de ánimo y de ansiedad: aspectos neurobiológicos, clínicos y terapéuticos. 2016. 38: 597-598. Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), CABA.
74. Berger W, Mendlowicz MV, Marques-Portela C. Pharmacologic alternatives to antidepressants in posttraumatic stress disorder: a systematic review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009, 33:169-180.
75. Vilapriño JJ, Vilapriño Duprat M, Motuca M. *Depresión de difícil manejo: entre la evidencia y la experiencia*. (185-202; 295-304). 1era edición. CABA. Editorial Polemos. 2018.
76. Viswanath B, et al. Impact of depressive and anxiety disorder comorbidity on the clinical expression of obsessive-compulsive disorder. *Comprehensive Psychiatry* 2012. (53) 6:775-782.
77. Pittenger C, Bloch MH. Pharmacological treatment of obsessive-compulsive disorder. *Psychiatric clinics of North America* 2014, 37 (3): 375-391.
78. Black D, Noyes R. Comorbidity and obsessive-compulsive disorder. En: Overbeek T et al. Comorbidity of obsessive-compulsive disorder and depression: prevalence, symptoms and treatment effect. *J Clinical Psychiatry* 2012. 63:12.
79. Swendsen J, Conway KP, Degenhardt L, Glantz M, Jin R, Merikangas KR, Sampson N, Kessler RC. Mental disorders as risk factors for substance use, abuse and dependence: results from the 10-year follow-up of the National Comorbidity Survey. *Addiction* 2010, 105 (6): 1117-1128.
80. Foulds J, Adamson SJ, Boden JM, Williman JA, Mulder RT. Depression in patients with alcohol use disorders: Systematic review and meta-analysis of outcomes for independent and substance-induced disorders. *Journal of Affective disorders* 2015. (185), 47-59.
81. Schuckit MA. Alcoholism and affective disorder: Clinical course of depressive symptoms. *The American Journal of Psychiatry* 1995, 152, 45-52.
82. Pettinati HM, Oslin DW, Kampman KM, Dundon WD, Xie H, Gallis TL, Dackis CA, O'Brien CP. A double-blind, placebo-controlled trial combining sertraline and naltrexone for

- treating co-occurring depression and alcohol dependence. *Am J Psychiatry* 2010, 167 (6): 668-675
83. Mereu M, Bonci A, Hauck Newman A, Tanda G. The neurobiology of modafinil as an enhancer of cognitive performance and a potential treatment for substance use disorders. *Psychopharmacology* 2010, 229 (3): 415-434.
 84. Rush AJ, Fava M, Wisniewski SR, et al. STAR*D Investigators Group: Sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR*D): rationale and design. *Control Clin Trials* 2004, 25(1):119-142.
 85. Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, et al; STAR*D Study Team: Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: implications for clinical practice. *Am J Psychiatry* 2006, 163(1):28-40.
 86. Ernst CL. Identifying and Managing Cardiac Safety Risks of Psychotropic Drugs. American Psychiatric Association-Learning Center. 2016.
 87. Rasmussen SL, Overø KF, Tanghøj P. Cardiac safety of citalopram: prospective trials and retrospective analyses. *J ClinPsychopharmacol* 1999; 19 (5):407-415.
 88. Grundemar L, Wohlfart B, Lagerstedt C, et al. Symptoms and signs of severe citalopram overdose. *Lancet* 1997;349(9065):1602.
 89. FDA Warning, 2011. FDA Drug Safety Communication: Abnormal heart rhythms associated with high doses of Celexa (citalopram hydrobromide). [Internet]. Disponible en: www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm269086.htm
 90. Roseboom PH, Kalin NH. Citalopram and Escitalopram. En: Schatzberg AF, Nemeroff CB. *The American Psychiatric Association Publishing, Textbook of Psychopharmacology*. Quinta edición. Capítulo 14, págs. 431-453.
 91. Beach SR, Celano CM, Sugrue AM, Adams C, Ackerman MJ, Noseworthy PA, Huffman JC. QT Prolongation, Torsades de Pointes, and Psychotropic Medications: A 5-Year Update. *Psychosomatics* 2018;59(2):105-122.
 92. Isbister GK, Bowe SJ, Dawson A, Whyte IM. Relative toxicity of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in overdose. *J Toxicol Clin Toxicol* 2004;42(3):277-85.
 93. Goldberg JF, Ernst CL. Cardiovascular System. In: Goldberg JF, Ernst CL. *Managing the Side Effects of Psychotropic Medications*. Segunda edición. Capítulo 7. Págs 121-143. American Psychiatric Association, 2019.
 94. Otsuka Y. Paroxetine-induced QTc prolongation. *J Gen Fam Med* 2017;18(6):442-445.
 95. Bradley LA. Pathophysiologic mechanisms of fibromyalgia and its related disorders. *J Clin Psychiatry* 2008;69Suppl 2:6-13.
 96. Stahl SM. Pain and the Treatment of Fibromyalgia and Functional Somatic Syndromes. In: Stahl SM. *Stahl's Essential Psychopharmacology. Neuroscientific Basis and Practical Applications*. Tercera edición. 2008. Cambridge University Press. Capítulo 15. Págs. 773-814.
 97. Stahl SM. El dolor crónico y su tratamiento. En: Stahl SM. *Psicofarmacología Esencial de Stahl. Bases Neurocientíficas y aplicaciones prácticas*. Cuarta Edición. 2014. Edición Española de Grupo Aula Médica. Capítulo 10. Págs. 420-443.
 98. Halsband SA. *Criterios de elección del antidepresivo*, PROAPSI Séptimo Ciclo, Módulo 4, Editorial Panamericana. 2019, en prensa.
 99. Rosenblat JD, Lee Y, McIntyre RS. The effect of pharmacogenomic testing on response and remission rates in acute treatment of major depressive disorder: a meta-analysis. *Journal of Affective Disorders* 2018, 241; 484-491.