

¿Apatía o embotamiento emocional por ISRS? Una revisión de la literatura

Emotional Blunting or apathy by SSRI? A systematic review about their emotional effects

Gonzalo Emmanuel Barbosa Eyler¹

<https://doi.org/10.53680/vertex.v34i161.486>

Resumen

Introducción: Los Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS) son un grupo de antidepresivos que revolucionaron desde su surgimiento, el campo de la terapéutica psicofarmacológica, y se encuentran en la primera línea de recomendación para el tratamiento de los trastornos de ansiedad y del trastorno depresivo mayor. Si bien son mejor tolerados y presentan un mejor perfil de efectos adversos que los clásicos, no están exentos de ellos. Dentro de los efectos adversos de los ISRS poco considerados por los profesionales de la salud, se encuentran la apatía o el embotamiento mental. Se han reportado en la literatura restricciones del rango de las emociones que están relacionadas con la vida normal, como la capacidad de llorar o de sentir placer. Este fenómeno ha sido designado de varias maneras, como embotamiento emocional, apatía, indiferencia emocional, disminución de sensibilidad o de la respuesta emocional. **Objetivos:** El objetivo del trabajo es analizar los efectos a nivel emocional de los ISRS, descritos en la literatura. **Metodología:** Se realizó una revisión bibliográfica de la literatura publicada en Pubmed desde 2006 hasta 2021, con las palabras Mesh “SSRI” and “Apathy” and “emotional blunting”. **Resultados:** Según reportes de la literatura, el embotamiento emocional producido por los ISRS se genera en al menos un 50 % de los pacientes que lo reciben, con diferentes intensidades entre ellos. **Conclusión:** Si bien se han reportado efectos de embotamiento emocional o apatía con varios grupos de antidepresivos, todos los reportes concuerdan que se produce con más frecuencia en pacientes medicados con ISRS que con otros antidepresivos.

Palabras claves: Apatía - Embotamiento mental - Antidepresivos - ISRS.

Abstract

Introduction: Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs) are a group of antidepressants that have revolutionized the psychopharmacological therapeutic field since their appearance. They are in the first line of recommendation for the treatment of anxiety disorders and major depressive disorder. And although they are better tolerated and have a better side effect profile than the classic ones, they are not exempt from them. Among the adverse effects of SSRIs little considered by health professionals, are apathy or mental dullness. Restrictions of the range of emotions that are related to normal life, such as the ability to cry or feel pleasure, have been reported. This phenomenon has been called variously in the literature, such as emotional blunting, apathy, emotional indifference, or decreased sensitivity or emotional response. The aim of this review is to analyze the emotional effects of SSRI that are described in the literature. **Method:** A bibliographic review of the literature published in Pubmed from 2006 to 2021 was carried out, with the words Mesh "SSRI" and "Apathy" and "emotional blunting". **Results:** Literature reports indicate that the mental dullness produced

RECIBIDO 2/11/2022 – ACEPTADO 16/1/2023

¹Médico especialista en psiquiatría (UBA). Magister en Neuropsicofarmacología Clínica. Profesor regular adjunto de Terapéuticas y Farmacología. Facultad de Medicina, Departamento de Salud, Universidad Nacional de La Matanza (UNLaM). Jefe de trabajos prácticos regular, III Cátedra Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires (UBA). ORCID: 0000000279306277

Correspondencia:

gonzalobarbosaeyler@gmail.com

Lugar de la investigación: III Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires.



by SSRIs is generated in at least 50 % of the patients who receive them, with different intensities between them. Conclusions: Although effects of emotional blunting or apathy have been reported with various groups of antidepressants, all reports agree that it occurs more frequently in patients taking SSRIs than with other antidepressants.

Key Words: Apathy - Emotional Blunting - Antidepressants - SSRI.

Introducción

Los Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS) son un grupo de antidepresivos que revolucionaron el campo de la terapéutica psicofarmacológica, desde su surgimiento en 1986, no sólo por su acción sobre los trastornos depresivos sino también sobre los trastornos de ansiedad, como el trastorno obsesivo compulsivo, entre otros. Como destaca Stahl (2013), pocos fármacos han logrado transformar tan drásticamente la farmacología clínica como lo han hecho los ISRS. Se estima que en los EE. UU. se realizan hasta 6 prescripciones de estas drogas por segundo, en cualquier momento del año. Los ISRS se encuentran en la primera línea de recomendación para el tratamiento de los trastornos de ansiedad y del trastorno depresivo mayor (Barbosa Eyler, 2021). Y si bien, al igual que los antidepresivos duales y otros nuevos fármacos son mejor tolerados y presentan un mejor perfil de efectos adversos que los clásicos antidepresivos como los Antidepresivos tricíclicos (ATC) o los IMAO (Halsband et al., 2019), no están exentos de ellos. Dentro de los efectos adversos de los ISRS, poco considerados por los profesionales de la salud, se encuentran la apatía o el embotamiento emocional (Price et al., 2009).

Si bien la eficacia de los ISRS como antidepresivos ha sido bien establecida, muchos pacientes informan que sufren una restricción del rango de las emociones que están relacionadas con la vida normal, como la capacidad de llorar o de sentir placer. Este fenómeno ha sido designado de varias maneras en la literatura, como embotamiento emocional, apatía, indiferencia emocional o disminución de sensibilidad o de la respuesta emocional (Goodwin et al., 2017).

Clásicamente se ha relacionado a la apatía como una manifestación de trastornos neuropsiquiátricos, ya que puede estar presente en pacientes con esquizofrenia, con demencia o delirium (Marin, 1991). Incluso puede estar presente en pacientes depresivos.

Moncrieff (2020) describe que personas que recibieron IRSS por diferentes trastornos mentales han reportado sentimientos de embotamiento emocional, reducción de su motivación o apatía.

El objetivo de este trabajo es analizar los efectos de los ISRS descriptos a nivel emocional en la literatura.

A continuación, se presentan dos breves viñetas clínicas a fin de ilustrar los efectos emocionales de estos antidepresivos de primera línea de elección y posteriormente se presenta una revisión de la literatura.

Viñetas clínicas

Caso 1

Paciente de 28 años, en tratamiento por TOC, medicada con sertralina en dosis de 50 mg por día. Presentó buena respuesta a la misma para el control de sus síntomas obsesivos (duda obsesiva de chequeo). Al poco tiempo de comenzar con la medicación refiere en la consulta ambulatoria: “Sueño que puedo llorar, pero cuando me despierto, pese a estar angustiada, no puedo hacerlo” (sic). La paciente describe dicha situación como un efecto no deseado.

Caso 2

Paciente de 37 años en tratamiento por Trastorno de Pánico, medicada con escitalopram 10 mg por día. Con buena respuesta, presencia de remisión de sus síntomas de pánico y ansiedad. A los 2 meses de iniciar el tratamiento indicado refiere: “No me afecta nada, mis compañeros estaban bajoneados y preocupados por la situación laboral, y a mí es como que me resbala, yo sigo contenta, quiero seguir así con la medicación” (sic). La paciente describía dicho efecto emocional como algo positivo y a su vez aclaraba el temor a discontinuar el tratamiento farmacológico cuando finalice el tiempo indicado, debido a la posibilidad de no tener ese efecto generado por su medicación.

Metodología

Se realizó una revisión bibliográfica de la literatura publicada en Pubmed desde 2006 hasta 2021, con las palabras Mesh “SSRI” and “Apathy” and “Emotional blunting”, obteniendo como resultado lo detallado a continuación.

Apatía por ISRS

La apatía es descripta como pérdida de interés, aplanamiento afectivo, pérdida de emociones o de energía (Padala et al., 2020). Aydemir et al. (2018) la describen como un síndrome psiquiátrico separado que incluye tres dimensiones: una emocional, una cognitiva y una conductual. Entre los síntomas emocionales se resaltan el embotamiento afectivo y la negligencia, entre los conductuales la falta de iniciativa y la disminución de la productividad y, entre los cognitivos, la falta de interés y la desmotivación sobre los planes futuros.

En los libros de farmacología clínica y terapéutica, así como en los de tratamiento de los trastornos depresivos, la apatía no suele describirse como un efecto adverso relevante de los ISRS.

Barnhart et al. en 2004 ya describían que la apatía es un evento no deseado que se presenta en sujetos medicados con ISRS y que usualmente suele ser no reconocido por el médico tratante. Según Ghaemi (2019) los ISRS pueden inducir un síndrome de apatía en algunas personas y destaca que hay que sospechar este síndrome en pacientes depresivos que ante el tratamiento con ISRS remiten de la mayoría de los síntomas neurovegetativos, excepto de la anhedonia.

Respecto a la etiología de este fenómeno, Petrova et al. (2020) consideran que no es clara, y reportan que se produce al reducir la actividad del lóbulo frontal en algunos pacientes, lo que se expresa clínicamente como aplanamiento afectivo, a veces descrito por los pacientes como incapacidad de sentir experiencias o disminución de las fluctuaciones normales de ánimo.

Por un lado, se observa en los pacientes que tienen esta sintomatología la incapacidad de sentir. Por otro, es común el pedido de algunos psicólogos, que al derivar el paciente al psiquiatra solicitan “Por favor medique al paciente, que con tanta angustia no podemos trabajar en terapia” (sic) e indirectamente están buscando un efecto “apatizante” de la medicación antidepressiva.

Las condiciones que pueden inducir disfunciones en el lóbulo frontal suelen ser causadas por desequilibrios en la neurotransmisión cerebral. Los niveles de serotonina en exceso y por tiempo prolongado a nivel sináptico pueden conducir a una disminución de la dopamina a nivel del lóbulo frontal (Kim et al, 2019).

Rothschild et al. (2014) destacan que si bien la apatía se puede presentar en pacientes con un trastorno depresivo mayor (TDM), también puede surgir como un síntoma emergente del tratamiento antidepressivo, en particular de aquellos pacientes tratados con ISRS.

Padala et al. (2020) realizaron un estudio transversal en el que analizaron 125 pacientes que eran tratados de forma ambulatoria en una clínica psiquiátrica; los dividieron entre aquellos que estaban medicados con ISRS y otros que no y compararon los dos grupos. El grupo medicado con ISRS presentó mayores tasas de apatía que el otro. Estos autores resaltan que los ISRS se asocian con falta de curiosidad, anergia y pérdida de motivación, usualmente llamada apatía. A su vez señalan la importancia de que el médico tratante sospeche de este efecto ante un paciente que esté bajo tratamiento antidepressivo y comience con una pérdida de motivación que previamente no presentaba.

Aydemir et al. (2018) analizaron a 20 pacientes con trastorno depresivo mayor y 20 pacientes con trastornos de ansiedad, de los cuales el 87,5 % fueron medicados con ISRS y el resto con ISRSN. A pesar de haberse logrado una reducción en los puntajes tanto de síntomas depresivos como ansiosos a las seis semanas de tratamiento con ISRS, este grupo se asoció con el desarrollo de apatía, tanto en pacientes con trastornos depresivos como aquellos en tratamiento por su trastorno de ansiedad. Estos autores remarcan la necesidad de tener en cuenta la aparición de este posible efecto no sólo en las primeras semanas sino también durante todo el curso del tratamiento.

Estos resultados, si bien son relevantes, hay que destacar que los ISRS son los antidepressivos usados más frecuentemente, por lo cual ello podría incidir en el alto porcentaje de apatía encontrado en los trabajos citados anteriormente.

Pimontel et al. (2021) destacan por un lado que la apatía es más común en pacientes adultos mayores deprimidos que en personas más jóvenes. Y si bien los síntomas de apatía en los gerontes se suelen tratar comúnmente con antidepressivos, los pacientes con depresión apática suelen responder menos a los antidepressivos que aquellos sin apatía. Por su parte, los mencionados autores resaltan que los ISRS, si bien son considerados de primera línea de elección para tratar la depresión, suelen exacerbar los síntomas apáticos.

Wongpakaran et al. (2007) realizaron un estudio en 384 adultos mayores deprimidos tratados con antidepressivos ISRS por un lado y otro grupo con otros antidepressivos. Si bien ambos grupos de pacientes mejoraron en sus síntomas depresivos, se observó un mayor número de casos de apatía en el grupo tratado con ISRS.

Es importante diferenciar la apatía producida por los ISRS, de la descrita por la administración de antipsicóticos de primera generación. En el caso del pa-

ciente tratado con antidepresivos, la motivación y el comportamiento se ven afectados, sin la presencia de síntomas extrapiramidales (SEP) producto de la hipodopaminergia secundaria al bloqueo de los receptores D2, o de efectos cognitivos acompañantes (Reinblatt y Riddle, 2006).

Como se mencionó anteriormente, en muchas situaciones clínicas de un paciente con intensa angustia, se busca “apatizarlo” para aliviar su sintomatología, en cuyo caso no sería un evento adverso al medicamento.

Embotamiento emocional por ISRS

El embotamiento mental se caracteriza por una restricción en las emociones, que se presenta clínicamente como indiferencia emocional y desapego, capacidad de respuesta reducida y apatía (Price et al, 2009).

Si bien el embotamiento emocional ha sido reportado por pacientes cursando un trastorno depresivo mayor, también es identificado como uno de los efectos adversos más destacados de la medicación antidepresiva que puede llevar a la interrupción del tratamiento. Esto se suele observar, en la clínica ambulatoria, con mayor frecuencia en pacientes cursando trastornos depresivos que presentan este efecto no deseado. Ello se debe a que, al mejorar su cuadro anímico, los pacientes quieren volver a sentir emocionalmente como previo al inicio de su afectación del humor que motivó el tratamiento y no toleran el embotamiento emocional producido.

Por su parte, en el caso de los pacientes con trastorno de pánico, en el que los ISRS generan embotamiento emocional, el paciente lo toma como un efecto positivo ya que disminuye aún más sus niveles de alerta o respuesta emocional, y se siente más tranquilo.

Ma et al. (2021) destacan que el inicio de la disminución de la respuesta emocional parece estar relacionado con la dosis indicada, siendo más probable que dosis más altas provoquen un mayor embotamiento emocional.

Fagiolini et al. (2020) resaltan que entre un 50 a 60 % de los pacientes tratados con ISRS o ISRSN (Inhibidores Selectivos de la Recaptura de Serotonina y Noradrenalina) refieren un determinado grado de embotamiento emocional, el cual está relacionado con dicha medicación. Esto no suele verse correlacionado con la baja frecuencia de aparición que le atribuyen los manuales de psicofarmacología a la posibilidad de presentar embotamiento emocional durante el curso del tratamiento con un ISRS.

A su vez otros autores han descripto la presencia de embotamiento emocional con el tratamiento con ISRS. Holguin-Lew et al. (2013) reportaron 7 casos de pacientes con imposibilidad de llorar luego del tratamiento con ISRS, incluso en situaciones tristes o estresantes donde habría sido normal o esperado el llanto. Plantean la presencia de una disociación inversa, ya que las ganas de llorar y el estrés emocional se encontraban presentes, pero los pacientes tenían incapacidad para el llanto.

Goodwin et al. (2017) destacan que dentro de los pacientes que presentan embotamiento emocional por ISRS, un 37 % presenta una visión negativa de dicha condición y un 38 % una visión positiva de la misma. De la muestra analizada, los hombres presentaron una visión más negativa que las mujeres sobre este efecto, y entre todos los pacientes, quienes presentaban niveles más altos de embotamiento emocional, tenían también una mayor visión negativa de este efecto.

En un estudio con pacientes que realizaban tratamiento con 4 antidepresivos (escitalopram, duloxetina, vortioxetina y vilazodona) Hughes et al., (2017), compararon la presencia de efectos adversos entre ellos. En relación con el embotamiento emocional, en el caso de los pacientes que recibían escitalopram, el 10,7 % reportó dicho efecto adverso; en el grupo medicado con duloxetina fue descripto en un 8,2 %; en el de vortioxetina un 5,9 % y por último en los pacientes medicados con vilazodona se observó en un 4,1 % de los casos. Se observa que los pacientes medicados con escitalopram duplican en porcentaje, a quienes fueron medicados con los nuevos antidepresivos llamados multimodales, como la vilazodona y la vortioxetina.

Goldsmith y Moncrieff (2011) analizaron 468 descripciones sobre síntomas psicoactivos de los antidepresivos. En ese trabajo compararon los efectos emocionales de la venlafaxina y la fluoxetina. El embotamiento emocional se presentó en el 17 % de los pacientes medicados con venlafaxina versus el 19 % de los pacientes que recibieron fluoxetina, lo cual es una diferencia poco significativa.

Corruble et al. (2013) realizaron un estudio controlado, randomizado y doble ciego comparando pacientes depresivos que recibían tratamiento con agomelatina vs escitalopram, analizando la eficacia, la presencia de efectos emocionales y el sueño subjetivo. El embotamiento emocional fue menor con agomelatina (28 %) que con escitalopram (60 %). En ese estudio se observó que el efecto adverso motivo de la presente revisión, se presentó con gran diferencia

entre el grupo medicado con el ISRS versus el que fue medicado con el agonista melatonérgico, duplicándolo en porcentaje en quienes fueron medicados con escitalopram. Estos pacientes reportaron una disminución en la intensidad de sus emociones. A su vez, el 16 % de los medicados con agomelatina y el 53 % de los medicados con escitalopram, sintieron que las cosas que les importaban antes del tratamiento, ya no les parecían relevantes.

En 2021, Chirstensen et al. realizaron un estudio con el fin de validar el Cuestionario de Depresión de Oxford (ODQ = Oxford Depression Questionnaire) que fue diseñado específicamente para analizar los síntomas de embotamiento emocional en pacientes con Trastorno Depresivo Mayor (TDM). En dicho estudio analizaron pacientes ambulatorios entre 18 y 65 años con un diagnóstico primario de TDM y que habían tenido respuesta parcial en monoterapia a ISRS o ISRSN a una dosis adecuada por 6 semanas de tratamiento y que al presentar como efecto adverso del mismo, embotamiento emocional, fueron rotados a vortioxetina 10 a 20 mg por día. Allí observaron menores puntajes de dicha escala en pacientes luego del cambio a vortioxetina, que en quienes recibían inicialmente ISRS o ISRSN. Esto podría entenderse como una alternativa terapéutica en aquellos pacientes que requieren cambio de antidepressivo.

Si bien se han descrito como entidades clínicas separadas, tanto la apatía como el embotamiento emocional tienen puntos en común, ya que dentro de ellos se destaca la indiferencia. Es por esto que Sansone y Sansone (2010) proponen unificar ambos síndromes y denominarlo Indiferencia Inducida por ISRS.

Conclusiones

Si bien muchos autores describen el efecto estudiado en este trabajo de forma indistinta como apatía o embotamiento emocional, es preferible llamar a este efecto adverso como “Embotamiento mental” para no confundirse con la apatía producida por los antipsicóticos de primera generación.

Si bien se han reportado efectos de embotamiento emocional o apatía con varios grupos de antidepressivos, todos los informes de la literatura concuerdan que se produce con más frecuencia en pacientes medicados con ISRS que con antidepressivos duales o multimodales. Lo cual sugiere que los antidepressivos, cuyo mecanismo de acción es inhibir exclusivamente la recaptura de serotonina estarían más involucrados en la aparición de los efectos adversos emocionales.

Los reportes de la literatura indican que el embotamiento mental producido por los ISRS se genera en al menos un 50 % de los pacientes que lo reciben, con diferentes intensidades entre ellos.

Este efecto emocional, se puede interpretar como positivo o negativo en base al paciente. Puede ser relatado como un negativo en pacientes deprimidos que no puedan expresar sus emociones y, por otro lado, algunos pacientes lo pueden experimentar como un efecto positivo, particularmente aquellos con trastornos de ansiedad con muchos síntomas de pánico, que remitieron con la medicación y que temen que reaparezca si se retira el fármaco o si se disminuye la dosis.

La disminución de la respuesta emocional parece estar relacionado con la dosis indicada, siendo más probable que dosis más altas provoquen una mayor indiferencia afectiva.

En caso de describirlo como apatía, se recomienda tener en cuenta que la producida por los ISRS no se acompaña de SEP ni de síntomas cognitivos.

Sería necesario realizar otros estudios que planteen alternativas terapéuticas factibles y eficaces que se apliquen en caso de pacientes en los que el síntoma de embotamiento mental limite la continuidad del tratamiento, y que aún deban continuar el tiempo terapéutico indicado.

Conflictos de intereses: *el autor declara no tener conflictos de intereses.*

Referencias bibliográficas

- Aydemir, E.O. Aslan, E. & Yazici, M.K. (2018). SSRI induced Apathy syndrome. *Psychiatry and Behavioral Sciences*, 8(2):63-70 <http://dx.doi.org/10.5455/PBS.2018011511230>
- Barbosa Eyler G, E. (2021) Síndrome de abstinencia del escitalopram. A propósito de un caso. *Revista Argentina de Medicina*. 9(1):39-42.
- Barnhart, W. J., Makela, E. H., & Latocha, M. J. (2004). SSRI-induced apathy syndrome: a clinical review. *Journal of psychiatric practice*, 10(3), 196–199. <https://doi.org/10.1097/00131746-200405000-00010>
- Christensen, M. C., Fagiolini, A., Florea, I., Loft, H., Cuomo, A., & Goodwin, G. M. (2021). Validation of the Oxford Depression Questionnaire: Sensitivity to change, minimal clinically important difference, and response threshold for the assessment of emotional blunting. *Journal of affective disorders*, 294, 924–931. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.07.099>
- Corruble, E., de Bodinat, C., Belaïdi, C., Goodwin, G. M., & agomelatine study group (2013). Efficacy of agomelatine and escitalopram on depression, subjective sleep and emotional experiences in patients with major depressive disorder: a 24-wk randomized, controlled, double-blind trial. *The international journal of neuropsychopharmacology*, 16(10), 2219–2234. <https://doi.org/10.1017/S1461145713000679>
- Fagiolini, A., Florea, I., Loft, H., & Christensen, M. C. (2021). Effectiveness of Vortioxetine on Emotional Blunting in Patients with Major Depressive Disorder with inadequate response to SSRI/SNRI treatment. *Journal of affective disorders*, 283, 472–479. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.11.106>
- Ghaemi S.N. (2019). *Clinical Psychopharmacology, Principles and Practice*. Oxford Ed.

- Goldsmith, L., & Moncrieff, J. (2011). The psychoactive effects of antidepressants and their association with suicidality. *Current drug safety*, 6(2), 115–121. <https://doi.org/10.2174/157488611795684622>
- Goodwin, G. M., Price, J., De Bodinat, C., & Laredo, J. (2017). Emotional blunting with antidepressant treatments: A survey among depressed patients. *Journal of affective disorders*, 221, 31–35. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.05.048>
- Halsband, S., Barembaum, R., & Barbosa Eyler, G. E. (2019). Aspectos a considerar para la elección del tratamiento antidepressivo en la depresión unipolar [What to consider when choosing an antidepressant to treat unipolar depression]. *Vertex (Buenos Aires, Argentina)*, XXX (145), 172–181.
- Holguín-Lew, J. C., & Bell, V. (2013). "When I Want to Cry I Can't": Inability to Cry Following SSRI Treatment. *Revista colombiana de psiquiatría*, 42(4), 304–310. [https://doi.org/10.1016/S0034-7450\(13\)70026-X](https://doi.org/10.1016/S0034-7450(13)70026-X)
- Hughes, S., Lacasse, J., Fuller, R. R., & Spaulding-Givens, J. (2017). Adverse effects and treatment satisfaction among online users of four antidepressants. *Psychiatry research*, 255, 78–86. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.05.021>
- Kim, H. G., Koo, B. H., Lee, S. W., & Cheon, E. J. (2019). Apathy syndrome in a patient previously treated with selective serotonin reuptake inhibitors for depression. *Yeungnam University journal of medicine*, 36(3), 249–253. <https://doi.org/10.12701/yujm.2019.00150>
- Ma, H., Cai, M., & Wang, H. (2021). Emotional Blunting in Patients With Major Depressive Disorder: A Brief Non-systematic Review of Current Research. *Frontiers in psychiatry*, 12, 792960. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.792960>
- Marin, R.S. (1991). Apathy: a Neuropsychiatric Syndrome. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 3:243-254.
- Moncrieff, J. (2020). *A straight talking introduction to psychiatric drugs: The truth about how they work and how to come off them*. Cap. 5. Antidepressants. PCCS Books.
- Padala, P. R., Padala, K. P., Majagi, A. S., Garner, K. K., Dennis, R. A., & Sullivan, D. H. (2020). Selective serotonin reuptake inhibitors-associated apathy syndrome: A cross sectional study. *Medicine*, 99(33), e21497. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000021497>
- Petrova, N. N., & Markin, A. V. (2020). Sindrom apatii u depressivnykh patsientov, poluchavshikh lechenie selektivnymi ingibitorami obratnogo zakhvata serotonina [Apathy syndrome in depressed patients previously treated with selective serotonin reuptake inhibitors]. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*, 120(1), 111–117. <https://doi.org/10.17116/jnevro2020120011111>
- Pimontel, M. A., Solomonov, N., Oberlin, L., Kanellopoulos, T., Bress, J. N., Hoptman, M. J., Alexopoulos, G. S., & Gunning, F. M. (2021). Cortical Thickness of the Salience Network and Change in Apathy Following Antidepressant Treatment for Late-Life Depression. *The American journal of geriatric psychiatry: official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 29(3), 241–248. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2020.06.007>
- Price, J., Cole, V., & Goodwin, G. M. (2009). Emotional side-effects of selective serotonin reuptake inhibitors: qualitative study. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, 195(3), 211–217. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.108.051110>
- Reinblatt, S. P., & Riddle, M. A. (2006). Selective serotonin reuptake inhibitor-induced apathy: a pediatric case series. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*, 16(1-2), 227–233. <https://doi.org/10.1089/cap.2006.16.227>
- Rothschild, A. J., Raskin, J., Wang, C.N. Marangell, L.B. Fava, M. (2014). The relationship between change in apathy and changes in cognition and functional outcomes in currently non-depressed SSRI-treated patients with major depressive disorder. *Comprehensive Psychiatry*, Volume 55, Issue 1, <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2013.08.008>.
- Sansone, R. A., & Sansone, L. A. (2010). SSRI-Induced Indifference. *Psychiatry (Edgmont (Pa.: Township))*, 7(10), 14–18.
- Stahl S. (2013). *Psicofarmacología esencial de Stahl. Bases neurocientíficas y aplicación práctica*. Capítulo 7. Antidepressivos. Cambridge University Press.
- Wongpakaran, N., van Reekum, R., Wongpakaran, T., & Clarke, D. (2007). Selective serotonin reuptake inhibitor use associates with apathy among depressed elderly: a case-control study. *Annals of general psychiatry*, 6, 7. <https://doi.org/10.1186/1744-859X-6-7>