

Aspectos diferenciales de los ISRS

S. Cervera

Departamento de Psiquiatría y Psicología Médica. Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra

RESUMEN: El objetivo de este estudio es revisar los perfiles farmacológicos de los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS) actualmente disponibles, haciendo especial énfasis en las diferencias que pueden ser potencialmente relevantes para sus aplicaciones terapéuticas.

SUMMARY: The goal of this study is to review the pharmacologic profiles of the selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) presently available, with particular emphasis placed on therapeutically relevant distinctions.

(Rev Med Univ Navarra 1997; 41: 29-34).

Palabras clave

ISRS, depresión, farmacología, terapia farmacológica.

Key words

SSRI, depressive-disorder, pharmacology, drug-therapy.

Introducción

La depresión es un trastorno que tiene una prevalencia a lo largo de la vida de aproximadamente el 5% (Angst, [1]). El curso de la enfermedad es crónico y recurrente y, por consecuencia, es esencial establecer un tratamiento prolongado. Los tratamientos farmacológicos deben ser bien tolerados para que se produzca una adecuada cumplimentación de la pauta posológica prescrita y una evolución favorable de la enfermedad.

Los antidepresivos tricíclicos (ATC) han sido los fármacos más frecuentemente utilizados en el tratamiento de la depresión en los últimos 30 años, ya que son efectivos y relativamente económicos. Sin embargo, los ATC tienen un inicio de acción bastante lento, un riesgo elevado de sobredosificación e interacciones farmacológicas importantes debido a sus propiedades anticolinérgicas y antihistamínicas. Además, estos fármacos producen efectos secundarios molestos, no son

bien tolerados por los pacientes ancianos y aproximadamente el 30% de los enfermos que toman antidepresivos tricíclicos no responden al tratamiento.

El propósito de esta revisión es evaluar las similitudes y diferencias que existen entre los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), una clase de fármacos que ha tenido gran impacto en el tratamiento de la depresión. Aunque el perfil farmacológico de los ISRS es cualitativamente similar por el hecho de que inhiben el transporte de la serotonina, pueden aparecer sutiles diferencias en sus efectos terapéuticos que pueden ser reflejo de sus afinidades diferenciadas por los receptores de los neurotransmisores. Las diferencias en su farmacocinética y metabolismo pueden tener también consecuencias importantes para su uso clínico.

Hipótesis serotoninérgica de la depresión

El papel que desempeña la serotonina en la patogenesis de algunas patologías psiquiátricas ha sido motivo de intensa investigación en las dos últimas décadas. Tras observar que en los cerebros postmortem y en el líquido cefalorraquídeo de pacientes depresivos que comenten suicidio (Asberg et al., [2]) existe una reducción en la concentración del mayor metabolito de la serotonina, el ácido 5-hidroxiindol acético (5HIAA), se pensó que podía existir un déficit funcional de serotonina en la depresión. Más recientemente, estudios realizados sobre los cambios de la función plaquetaria producidos por la serotonina han mostrado que el transporte de serotonina y la actividad del receptor 5HT₁ se encuentran disminuidos en pacientes depresivos, pero que llegan a normalizarse tras un tratamiento eficaz (Healy et al. [3]; Butler y Leonard, [4]; Pandey et al., [5]; Price et al., [6]). Por otro lado, la recurrencia de síntomas en el paciente depresivo, cuya sintomatología remite, puede precipitarse reduciendo el triptófano en la dieta alimentaria (Delgado et al., [7]).

Aunque los estudios anteriores subrayan la importancia de la serotonina en la depresión, podría resultar

Tabla 1

Rango de dosificación de ISRS

Paroxetina	20 - 50 mgr
Fluoxetina	5 - 80 mgr
Sertralina	50 - 200 mgr
Fluvoxamina	100 - 300 mgr
Citalopram	20 - 60 mgr

erróneo pensar que el modelo serotoninérgico es suficiente para explicar todas estas situaciones.

La serotonina juega un papel importante en muchas enfermedades psiquiátricas, como veremos más adelante. Un gran número de estudios implican la disfunción serotoninérgica en los trastornos obsesivo-compulsivos, trastornos de pánico, trastornos del apetito y síndrome premenstrual. En la enfermedad de Parkinson y en el Alzheimer puede observarse una actividad serotoninérgica disminuida. Estos hechos pueden ser la consecuencia no sólo de su función como un neurotransmisor, sino también como neuromodulador de otros neurotransmisores. Es decir, que los cambios psíquicos que están presentes en la depresión y en otros trastornos psiquiátricos, en los que hay un componente serotoninérgico, pueden ser una consecuencia de cambios secundarios expresados a través de los sistemas de: acetilcolina, noradrenalina, dopamina, ácido gamma-aminobutírico, glutamato y, posiblemente sistemas de neuropéptidos tales como leucina y metioninencefalina (Leonard [8]). Estos cambios sirven para ilustrar las complejas interrelaciones en el sistema límbico que son responsables de las alteraciones del humor que caracterizan la depresión. Además, actualmente hay un número considerable de evidencias experimentales y clínicas que muestran como la depresión está asociada con la disfunción de múltiples receptores de los neurotransmisores y que un tratamiento efectivo produce una normalización de estos sistemas multirreceptores.

Posiblemente, los efectos terapéuticos de los ISRS implican cambios adaptativos en subtipos de receptor serotoninérgico específico. De los 14 subtipos de receptor que se han identificado en el cerebro de los mamíferos, la atención se centra actualmente en el 5HT_{1A} y 5HT_{2A} que al parecer producen cambios funcionales en respuesta a todo tipo de tratamiento anti-depresivo.

Propiedades farmacológicas diferenciales

De entre los antidepresivos tricíclicos, la clomipramina se considera el inhibidor más potente de la recaptación de 5HT in vitro. Sin embargo, la presencia de su metabolito, la desmetilclomipramina, un potente inhibidor de la recaptación de noradrenalina, cuyas concentraciones plasmáticas superan a menudo a las del fármaco original, ocasiona que la clomipramina pierda in vivo gran parte de su selectividad. En los últimos años se han introducido como antidepresivos en la práctica clínica, varios ISRS. Entre estos fármacos se encuentran: el citalopram, la fluoxetina, la fluvoxamina, la paroxetina y la sertralina. De estos nuevos ISRS, la paroxetina es el más potente, y el citalopram el más selectivo (Tabla 1).

Un examen detallado de la estructura química de estas moléculas pone de manifiesto que la fluoxetina, el citalopram, la femoxetina y la sertralina tienen un átomo de carbono asimétrico, y la paroxetina dos, a diferencia de lo que ocurre con la fluvoxamina, la clomipramina, la amitriptilina y la trazodona. La estructura química de estos ISRS indica que algunos de ellos son, como los antidepresivos tricíclicos, aminas terciarias (citalopram, femoxetina, trazodona), otros son aminas secundarias (fluoxetina, sertralina, paroxetina) e incluso hay uno que es una amina primaria (fluvoxamina). En consecuencia, el citalopram, la fluoxetina, la sertralina y la femoxetina son desaminados para dar lugar a las correspondientes aminas secundarias, primarias o de ambos tipos, que son también ISRS bastante potentes y selectivos. La paroxetina y la fluvoxamina son biotransformados para dar lugar a metabolitos inactivos a través de otros mecanismos oxidativos.

Fluvoxamina**Propiedades farmacodinámicas**

Los estudios in vitro e in vivo en animales y en humanos han demostrado que fluvoxamina facilita la neurotransmisión serotoninérgica por producir una inhibición potente y específica de la recaptación presináptica neuronal de serotonina (Benfield y Ward, [9]; Ortiz y Artigas, [10]; Hoeksema, [11]). Por ejemplo, in vitro fluvoxamina fue más potente que clomipramina (IC₅₀: 0,3 versus 0,8 µmol/L), desipramina (12,5 µmol/L) y fluoxetina (1,3 µmol/L) (Bradford, [12]).

La administración de una dosis única de fluvoxamina reduce significativamente el turnover de serotonina en el cerebro de la rata, y los estudios histoquímicos (Constantinidis, [13]) demuestran que fluvoxamina aumenta las concentraciones extraneurales de serotonina

en los núcleos del rafe y cortex frontal, y disminuye las concentraciones intracraneales en dichas zonas (Bel y Artigas, [14]).

Por el contrario, fluvoxamina generalmente no actúa sobre los mecanismos noradrenérgico ni dopaminérgico. A semejanza de otros ISRS, apenas tiene, o carece de afinidad, para los receptores α_1 , α_2 , β , dopamina D, histamina H, 5HT₁, 5HT₂ o muscarínico. Tampoco parece que inhiba la monoamino oxidasa (Thomas, [15]; Racagni y Bradford, [16]).

Los estudios en animales y humanos han puesto en evidencia que la fluvoxamina produce relativamente pocos efectos cardiovasculares, siendo éstos menos intensos que los producidos por los antidepresivos tricíclicos. Ensayos en voluntarios sanos han confirmado los hallazgos experimentales, por lo que se sugiere que es improbable que fluvoxamina produzca efectos anticolinérgicos. En contraste con otros antidepresivos (tricíclicos, mianserina, maprotilina), fluvoxamina no muestra efectos pro-convulsivos en modelos animales de epilepsia, excepto a dosis muy elevadas (>100 mg/kg intraperitoneal). Las pruebas psicométricas y electroencefalográficas en humanos sanos sugieren que fluvoxamina es menos sedante que imipramina y mianserina.

Propiedades farmacocinéticas

Tras una dosis única de 100 mgr de fluvoxamina se alcanzan, a las 2-8 horas, concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) de 31-87 mg/L (DeBree, [17]; Van Harten, [18]). La C_{max} es dosis dependiente (rango 25-100 mg) y las concentraciones plasmáticas en equilibrio estable se alcanzan aproximadamente a partir de los 10 días de administración.

Los alimentos no modifican la absorción y no hay correlación entre concentración plasmática de fluvoxamina y la respuesta clínica (Kasper, [19]).

Fluvoxamina se fija en un 77% a las proteínas plasmáticas (Claassen, [20]), siendo ampliamente metabolizada en el hígado. La vida media de eliminación es de 19 horas tras dosis única y de 22 después de dosis múltiple (de Vries, [21]). No hay eliminación a través de la leche materna (Wright, [22]).

Finalmente, fluvoxamina se metaboliza en al menos 11 metabolitos detectados en orina. Ninguno de ellos parece ser farmacológicamente activo.

Efectos secundarios y sobredosis

En general, dosis de fluvoxamina de 50 a 30 mg/día son bien toleradas en pacientes con depresión tanto en tratamientos a corto (4-5 semanas) como a largo plazo

(más de 48 semanas). El efecto adverso más frecuente (16%), asociado a fluvoxamina son las náuseas de intensidad media o moderada. También pueden aparecer, pero con menor incidencia (6-3%) los siguientes síntomas: somnolencia, astenia, cefalea, sequedad de boca, insomnio, discinesia, vómitos, etc.

El perfil global de tolerabilidad de fluvoxamina parece ser más favorable que el de los antidepresivos tricíclicos, estando desprovisto de efectos adversos, clínicamente significativos, anticolinérgicos o cardiotóxicos, sedación o ganancia de peso.

Si bien se considera que fluvoxamina posee menos potencial epileptógeno que los ATC, se han descrito posibles crisis inducidas por fluvoxamina (Deahl y Trimble, [23]), por eso este fármaco debe evitarse en pacientes con una historia de epilepsia y ser recomendado con cautela si se administra a pacientes predisuestos a presentar crisis convulsivas.

No existen datos que permitan relacionar la fluvoxamina con un incremento de la ideación suicida o conducta agresiva.

Se han descrito incrementos de las concentraciones plasmáticas de enzimas hepáticas, durante el tratamiento con fluvoxamina, pero sin observarse cambios clínicos significativos en los parámetros de laboratorio.

En cuanto a la sobredosificación, el fármaco es relativamente seguro. En más de 300 casos de sobredosis de fluvoxamina (< a 10 g), sólo se ha informado acerca de una muerte atribuida sólo a fluvoxamina. La mayoría de los pacientes presentaron efectos adversos leves, siendo la somnolencia el síntoma más común, siguiendo: obnubilación, agitación, vómitos y dolor abdominal.

Interacciones farmacológicas

Las interacciones clínicas más significativas de fluvoxamina se producen con ATC, warfarina y teofilina.

Fluvoxamina inhibe el citocromo P450IIICg/IA2 que interviene en la N-desmetilación de varios antidepresivos tricíclicos, pero en contraste con fluoxetina, paroxetina y sertralina, posee mínimos efectos inhibidores sobre el citocromo P450IID₆ que cataliza la oxidación de estos agentes. Por ello, fluvoxamina puede retrasar la eliminación de los fármacos que se metabolizan a través de aquel enzima. Hay posible inhibición metabólica con: clomipramina, doxepina, desipramina, fenotiazinas, amitriptilina, carbamazepina y cimetidina.

Debe ser administrada con precaución concomitantemente con: litio, warfarina o teofilina. Por otro lado, no debe administrarse inmediatamente con un IMAO,

precisándose 2 semanas de tiempo entre uno y otro fármaco. En el caso contrario (fluvoxamina y después IMAO) es suficiente con 1 semana.

Fluoxetina

Propiedades farmacodinámicas

Fluoxetina y su metabolito activo norfluoxetina son potentes inhibidores de la recaptación de serotonina, inhibiendo también la recaptación de noradrenalina y dopamina, pero con menor intensidad. Los estudios *in vitro* han demostrado que fluoxetina tiene poca afinidad para los receptores α_1 , α_2 y β adrenérgicos, histamina H1, histamina H2, muscarínico, serotoninérgico, opioide, ácido χ -aminobutírico, benzodiazepina o dopaminérgico (Benfield P, [24]).

Propiedades farmacocinéticas

Tras la administración oral, aproximadamente el 80% de fluoxetina se absorbe por el tracto gastrointestinal. Sus concentraciones plasmáticas, poco después de la administración de una dosis única de 40 mgr a voluntarios sanos y pacientes con fallo renal, alcanzan valores entre 17-55 mg/L (Aronoff, [25]). El equilibrio estacionario de fluoxetina se consigue entre 4 y 6 semanas.

El mayor metabolito de fluoxetina es la norfluoxetina que posee similar actividad farmacológica que el compuesto precedente. Existe una amplia variabilidad interpaciente en la transformación de una a otra, debido posiblemente a la existencia de un metabolismo polimórfico oxidativo del fármaco.

La vida media de eliminación de fluoxetina es de 2 a 7 días tras dosis múltiple, mientras que la de norfluoxetina es de 7 a 15 días (Bergstrom, [26]). La función renal, edad o peso corporal no parecen alterar la degradación de fluoxetina; quizás en pacientes con disfunción hepática esta transformación está reducida de modo significativo y la vida media de eliminación es más prolongada (Schenker [27]).

Efectos secundarios y sobredosis

Los efectos adversos más comúnmente detectados incluyen: náuseas, insomnio, cefaleas, nerviosismo, somnolencia, anorexia, sequedad de boca, temblor y rinitis (Pande, [28]). La incidencia de efectos adversos y porcentajes de abandono del tratamiento por dichos efectos adversos parecen ser dosis-dependiente (Tollefson GD, [29]).

Fluoxetina produce significativamente menos sedación y menores efectos adversos anticolinérgicos

(boca seca, estreñimiento, visión borrosa) que los antidepresivos tricíclicos. Además, este fármaco, posee mínimos efectos cardiovasculares y resulta menos perjudicial en sobredosis que los antidepresivos tricíclicos (Pigott TA, [30]). Sin embargo, el tratamiento con fluoxetina produce mayor incidencia de ciertos efectos adversos en el sistema nervioso central (insomnio, ansiedad, anorexia) y aparato gastrointestinal (náuseas, diarrea), que los antidepresivos tricíclicos.

En comparación con los antidepresivos tricíclicos, que pueden ocasionar hipotensión y arritmia cardíaca con sobredosis, fluoxetina es considerada como menos perjudicial (de Jonghe, [31] y Henry JA, [32]). Con sobredosis pueden aparecer: taquicardia, convulsiones, depresión del segmento ST en el ECG, presión diastólica elevada, mareos, agitación, náuseas y vómitos (Borys DJ, [33]).

La asociación fluoxetina e incremento de la ideación suicida ha sido motivo de controversia. Parece evidente que este fármaco reduce el riesgo de ideación suicida en la mayoría de los pacientes (Healy D, [34] y Teicher MH, [35]). Sin embargo, se ha comprobado que puede existir un incremento de la ideación suicida en casos aislados (Teicher MH, [35]), no atribuible específicamente al fármaco, sino a la depresión.

Interacciones farmacológicas

Tanto la fluoxetina como la norfluoxetina inhiben el P4502D6, un isoenzima del citocromo P450 (Crewe HK, [36]). Este enzima está implicado en el metabolismo de una gran variedad de fármacos entre los que se incluyen algunos antidepresivos tricíclicos y ciertos fármacos antipsicóticos, antiarrítmicos, y antagonistas β -adrenoceptores (Brosenk, [37]). Sin embargo, tanto fluoxetina como norfluoxetina no son inhibidores selectivos del P4502D6. Los fármacos cuyo metabolismo se cree que son inhibidos por la fluoxetina incluyen antidepresivos tricíclicos y trazodona (Aronoff [25]), haloperidol, clozapina y otros antipsicóticos (Grimsley SR., [38]), carbamazepina, alprazolam (Greenblatt DJ, [39]) y diazepam (Lemberger L, [40]).

La interacción farmacodinámica más importante es el denominado síndrome serotoninérgico que aparece cuando se administra fluoxetina en combinación con otros agentes serotoninérgicos. Los principales síntomas de este síndrome son: cambios en el estado mental, mioclonus, fiebre y diarrea. Los casos más graves de dicho síndrome no se han descrito con la administración combinada de fluoxetina e inhibidores de la

monoamino oxidasa (IMAO) (Feighner, [41]). También se han descrito con la combinación de fluoxetina y triptófano (Kline SS, [42]) (Tabla 2).

Paroxetina

Propiedades farmacodinámicas

Paroxetina es un derivado fenilpiperidínico que ejerce una potente y selectiva acción inhibitoria de la recaptación de serotonina. Inhibe el transporte activo de la membrana presináptica, responsable de la recaptación. La primera consecuencia de esta acción inhibitoria es el aumento de la concentración del neurotransmisor en la hendidura sináptica, prolongándose su acción sobre los receptores específicos. Esto conduce a una reducción del recambio del neurotransmisor a través de un mecanismo de retroalimentación negativa.

En el sistema nervioso central, según un estudio de Buus Lassen [43], paroxetina demostró inhibir la recaptación de serotonina de forma más potente y prolongada que la clomipramina, mientras que la imipramina y la nortriptilina eran prácticamente inactivas. El mismo autor [44] confirmó la especificidad serotoninérgica de paroxetina, al comparar su capacidad de inhibir la hipermotilidad inducida por un agente productor de hipermotilidad neutralizado por inhibidores de la recaptación de serotonina (p-cloranfetamina, PCA) y por un agente productor de hipermotilidad neutralizado por inhibidores de la recaptación de noradrenalina (4-demetil-m-tiramina, H77/77). Paroxetina resultó activa contra el primer agente en dosis menores y en forma más prolongada que la imipramina y la clomipramina. Así mismo, fue inactiva ante el segundo agente, lo que indica una falta de efecto en la inhibición de la recaptación de noradrenalina.

Se ha demostrado que los niveles de serotonina disminuían en plaquetas sanguíneas tras la administración de paroxetina, tanto en animales de experimentación (Marsden y cols., [45]) como en voluntarios sanos (Lund y cols., [46]) y pacientes con depresión resistente (Marsden y cols., [45]). No se ha hallado correlación, sin embargo, entre estos hallazgos y las escalas clínicas de depresión.

Paroxetina, prácticamente, carece de actividad inhibitoria de la captación de la noradrenalina y de otras aminas neurotransmisoras, según se ha demostrado en diversos estudios in vivo y ex vivo, en animales de experimentación y en el hombre.

Paroxetina no inhibe la unión de ligando marcados a receptores de dopamina D₂, histamina H₁, serotonina

Tabla II

Interacciones farmacológicas de los ISRS

- Síndrome serotoninérgico con IMAO
- Aumento efecto anticoagulante con warfarina
- Aumento nivel sanguíneo de ISRS con antagonistas receptor H₂
- Aumento efecto hipoglucemiante con insulina o antidiabéticos orales
- Aumento concentración plasmática de ATC
- Aumento concentración plasmática de fenotiazina
- Potencia manía en pacientes bipolares

Feighner, JF., 1990

S₁ y serotonina S₂ y adrenoreceptores α_1 , α_2 o β (Thomas y cols., [47]) y desplaza levemente al ligando de los receptores colinérgicos muscarínicos.

Paroxetina no produce sedación en los registros electroencefalográficos en animales (Watanabe y cols., [48]). En estudios en voluntarios sanos, a dosis distintas (30-70 mg), produce aumento de la actividad de ondas delta y beta (McClland y Patapoulos, [49]). Tampoco ejerce efectos significativos sobre la función psicomotora, ni potencia los efectos del alcohol ni interfiere significativamente en la calidad de las funciones cognitivas (Deijen, [50]). Los efectos de paroxetina sobre el aparato cardiovascular no tienen significación clínica.

Propiedades farmacocinéticas

Las propiedades farmacocinéticas de paroxetina tras la administración oral de dosis única o múltiple han sido investigadas en voluntarios sanos, pacientes con depresión y en ancianos (Kaye, [51]). No parece existir asociación entre concentraciones plasmáticas de paroxetina y eficacia clínica o tolerabilidad.

La paroxetina se absorbe bien por el tracto gastrointestinal. Menos de un 1% de la dosis administrada se excreta sin ser modificada en las heces. Un aspecto interesante (Greb, [52]) es que la absorción de paroxetina no se modifica con la toma concomitante de alimentos o antiácidos. Después de la administración oral de paroxetina las concentraciones plasmáticas máximas se registraron entre las 2 y 10 horas.

Paroxetina se distribuye libremente entre los eritrocitos y el plasma y se dispersa extensamente desde la sangre a los tejidos (Kaye, [51]). Como ocurre con otros ISRS, la fracción de paroxetina ligada a pro-

Tabla III

Características farmacocinéticas de los ISRS

ISRS	Potencia en el receptor 5HT* K _i (nM)	Selectividad (NA/5HT)	Vida media de eliminación (h)	Metabolitos activos
Paroxetina	1.1	320	24	No
Fluoxetina	25.0	20	24-72	Si norfluoxetina
Sertralina	7.3	190	25	Si desmethylsertralina
Fluvoxamina	6.2	180	15	No
Citalopram	2.6	1500	36	Si desmethylcitalopram

teínas plasmáticas, a dosis terapéuticas, es elevada (95%. Boyer, [53]).

Tanto en animales como en el hombre, paroxetina está sometida a un extenso metabolismo hepático mediante oxidación (Haddock, [54]), hacia un intermediario catecol-inestable, a lo que sigue una metilación y finalmente una conjugación a glucorónico y sulfato. Metabolitos similares se aislan en el plasma y la orina. Estos metabolitos no tienen actividad inhibitoria significativa ni en los mecanismos de recaptación de adrenalina, ni en los de serotonina, lo que indica que no comprometen la selectividad de paroxetina en cuanto al mecanismo de recaptación neuronal de serotonina, ni contribuyen a la respuesta clínica.

Menos del 2% de la dosis de paroxetina se excreta sin modificarse por la orina. El 98% restante (Kaye, [51]) es metabolizado excretándose, bien en la orina (64%) o en las heces (vía biliar).

La administración de dosis única (menos de 30 mg) por vía intravenosa confirma que paroxetina tiene un amplio volumen de distribución y que su aclaramiento es rápido con una vida media de eliminación de aproximadamente 14 horas (Kaye, [51]).

Tras administración oral la farmacocinética de paroxetina es predominantemente lineal y los niveles plasmáticos ascienden proporcionalmente con el aumento de la dosis. Cuando paroxetina se administra a una dosis diaria de 20 o 30 mg, el equilibrio estacionario se alcanza entre los 7 a 14 días y no se produce acumulación posterior del fármaco.

La vida media de paroxetina después de una administración de dosis única es aproximadamente de 24 horas, aunque hay una amplia variabilidad, lo cual se observa también tras una dosificación múltiple. La larga vida media de eliminación de paroxetina permite una administración única diaria. Paroxetina tiene un perfil farmacocinético similar en deprimidos y en sujetos sanos.

No hay evidencia de correlación entre las concentraciones estables de paroxetina y el grado de mejoría clínica o la incidencia y la severidad de los efectos adversos que relatan los pacientes (Tasker, [55]).

La farmacocinética de paroxetina en pacientes con alteración de la función renal ha sido estudiada por Doyle (56). La concentración y el área bajo la curva de concentración plasmática tendieron a aumentar en relación a la gravedad de la alteración renal, en tanto que la vida media se prolongó sólo en el grupo con fallo renal; dada la gran variedad entre los pacientes no resultaron significativas las diferencias. En definitiva, por razones farmacocinéticas, los pacientes con fallo renal deberían recibir dosis de paroxetina en el rango inferior terapéutico.

La vida media de eliminación de paroxetina tiende a ser prolongada cuando existe disfunción hepática, lo que da lugar a concentraciones plasmáticas superiores con una dosis determinada, por lo tanto la dosis a administrar en pacientes con fallo hepático debería restringirse al nivel inferior del rango de dosis terapéutica recomendada Tabla 1 Krastev y cols (57).

Efectos secundarios y sobredosis

Paroxetina puede considerarse un fármaco seguro, tanto por sus efectos colaterales como por su seguridad en caso de sobredosis. Los efectos adversos de paroxetina a corto plazo más frecuentes son: náuseas, sequedad de boca, somnolencia, sudoración, temblor, astenia y retraso en la eyaculación; mientras que en tratamientos a largo plazo figuran como más destacables, la cefalea, somnolencia, sequedad de boca, estreñimiento, insomnio y diarrea.

La incidencia de convulsiones con paroxetina, tanto a corto como a largo plazo, es inferior a la de otros fármacos antidepresivos (Montgomery, [58]). También se observa que este fármaco tiene un bajo potencial en la precipitación de manía en pacientes bipolares.

Tampoco se han observado cambios significativos en variables hematológicas. Sí pequeños incrementos en las enzimas hepáticas, pero sin relevancia clínica ni tampoco efecto electrocardiográfico clínicamente significativo.

No existen problemas importantes en sobredosis. Los síntomas más frecuentemente señalados son los gastrointestinales (náuseas, vómitos) y los del sistema nervioso central (somnia). (somnia).

Interacciones farmacológicas

Al ser paroxetina un potente inhibidor del isoenzima CYP450IID6, este fármaco puede retrasar la eliminación de los fármacos que se metabolizan a través de este isoenzima, como por ejemplo: clomipramina, desipramina, carbamazepina, fenitoína, nortriptilina, warfarina, verapamilo, etc.

Con los inhibidores de la monoamino oxidasa se produce una suma de efectos serotoninérgicos con el posible síndrome serotoninérgico. Es recomendable esperar 1-2 semanas antes de comenzar la administración de un IMAO tras suspender paroxetina.

Sertralina

Propiedades farmacodinámicas

In vitro, en preparaciones sinaptosómicas de cerebro de rata, la potencia de sertralina fue aproximadamente nueve veces mayor que fluvoxamina, cinco veces mayor que fluoxetina y dos veces mayor que clomipramina.

En voluntarios sanos, la inhibición de la captación plaquetaria de serotonina por sertralina es dosis dependiente, con un cociente de inhibición (K_i) de 2,5 nM, bastante superior al de imipramina ($K_i=8$), lo que señala la alta potencia de inhibición de sertralina (Phillips OM, [59]).

Por otro lado, sertralina tiene un efecto insignificante sobre la recaptación "in vivo" de noradrenalina tritiada en el corazón de rata. Por lo tanto, no parece tener actividad significativa directa sobre los sistemas noradrenérgicos y dopaminérgicos.

En relación con los estudios in vitro de unión al receptor con radioligandos, sertralina no tiene afinidad significativa para los receptores muscarínicos, histamínicos H_1 , serotoninérgicos $5HT_{1A}$, $5HT_{1B}$, $5HT_{2}$, y dopaminérgicos D_2 , así como sobre receptores adrenérgicos α_1 , α_2 y β (Koe BK, [60]; Doogan DP: [61]).

Por otro lado, en cuanto a efectos sobre el sistema nervioso central, se ha podido comprobar que sertralina presenta un potencial mínimo de alteración de la función cognitiva y psicomotora (Hindmarch I, [62]). También tiende a restaurar la arquitectura normal de sueño en los pacientes deprimidos, disminuyendo sig-

nificativamente la densidad del sueño REM, el tiempo REM y el porcentaje REM del tiempo total del sueño (Winokur A, [63]).

Finalmente, a diferencia de los ATC e IMAO, sertralina parece estar desprovista de efectos cardiovasculares de relevancia clínica, tanto en lo referente a presión arterial, como a frecuencia cardíaca (Mattila MJ, [64]).

Propiedades farmacocinéticas

Por sus características, sertralina permite una dosificación única diaria sin que exista acumulación significativa del fármaco durante su administración crónica; el perfil cinético de acumulación es el mismo para todos los grupos de tratamiento estudiados. Además, no es necesario reducir la dosis en pacientes ancianos.

Tras su administración oral se absorbe lentamente, y la tasa de absorción no se modifica con la dosis. Sin embargo, su biodisponibilidad aumenta en presencia de alimentos (Warrington SJ, [65]).

Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan aproximadamente a las 7 horas de la administración oral de sertralina, en un rango de dosis entre 50 y 200 mg. La concentración plasmática máxima es proporcional a la dosis (Warrington, [66]). Con el régimen de administración de una dosis al día, el equilibrio estacionario se alcanza a los 7 días (Warrington, [67]).

Sertralina se distribuye ampliamente por los tejidos animales. En el hombre, la unión a proteínas plasmáticas es del 99% con concentraciones en plasma de 20 a 2000 mg/l (Tremaine, [68]). Tras su absorción, sertralina sufre un extenso metabolismo. Por desmetilación parcial se forma el metabolito primario, desmetil-sertralina. Se ha demostrado que este metabolito es inactivo, según pruebas realizadas "in vivo" e "in vitro" (Koe BK y Weissman A, [69]). Esta amina se metaboliza posteriormente a una alfa-hidroxicetona. Estos metabolitos son conjugados y se excretan por la orina o bilis en cantidades similares. Sólo una pequeña cantidad de sertralina se excreta sin modificar en la orina. Desmetilsertralina es 5-10 veces menos potente que sertralina, por lo que este metabolito no contribuye significativamente a la actividad farmacológica de sertralina en el hombre.

La vida media de eliminación es de 15-27 horas y permanece constante con la dosis administrada, lo cual justifica un esquema de dosificación única diaria (Ricks, [70]). No existe riesgo de acumulación de sertra-

lina o de sus metabolitos tras su administración en función de la edad o del sexo, ya que la farmacocinética es lineal (Warrington, [67]).

Efectos secundarios y sobredosis

Sertralina presenta, en general, una excelente tolerancia y un perfil de seguridad que aporta ventajas sobre los antidepresivos clásicos. Los resultados globales de estudios comparativos de sertralina frente a antidepresivos tricíclicos han proporcionado abundante información sobre los efectos adversos más frecuentes observados durante el tratamiento (Doogan DP, [71]). Estos incluyen los siguientes síntomas: náuseas, cefalea, diarrea/heces blandas, sequedad de boca, insomnio, mareos, somnolencia y temblor.

La acción anticolinérgica de sertralina es mínima y, de hecho, la mayoría de los efectos adversos clínicamente importantes se han presentado con una incidencia significativa más elevada en los pacientes tratados con ATC. La sequedad de boca asociada al tratamiento con sertralina no es resultado de la actividad anticolinérgica, ya que carece de afinidad por los receptores colinérgicos muscarínicos (Koe BK, [72]), sino más bien por estímulo de la inervación noradrenérgica de las glándulas salivares (Boyer et al, [73]).

Se ha comparado el perfil de tolerancia de sertralina en pacientes con depresión mayor frente a una población paralela en tratamiento con fluoxetina. Los resultados demostraron que ambos fármacos fueron bien tolerados, sin embargo, los pacientes tratados con sertralina presentaron menor incidencia de efectos adversos (Bennie EH, [74]).

El perfil de seguridad en el anciano es particularmente importante. Sertralina ha mostrado en estos pacientes un perfil de tolerancia claramente comparable al observado en pacientes más jóvenes.

Sertralina tiene un amplio margen de seguridad en caso de sobredosificación. Hasta ahora, no se han comunicado muertes cuando sertralina fue administrada sola; sí se han comunicado fallecimientos en casos en que se tomaron sobredosis de sertralina en asociación con otros fármacos y/o alcohol.

Interacciones farmacológicas

Sertralina no se ha asociado con ninguna interacción clínicamente significativa. No potencia los efectos del alcohol, sin embargo, no se recomienda el consumo de altas dosis de etanol en pacientes deprimidos.

La administración combinada de litio y sertralina no altera la farmacocinética del litio, pero se recomienda

que se controlen las concentraciones plasmáticas de litio al comienzo del tratamiento con sertralina, de forma que después puedan hacerse los ajustes correspondientes de la dosis de litio en caso necesario. La coadministración de sertralina con litio puede conducir a una mayor incidencia de efectos adversos asociados con la serotonina (Wilner KD, [75]).

Se han comunicado casos de reacciones graves en pacientes que tomaron sertralina con IMAO. Algunos casos presentaron cuadros semejantes al síndrome neuroléptico maligno (Hindmarch I y Bhatti JZ, [76]). Por consiguiente, no debe administrarse sertralina en asociación con un IMAO, y deben transcurrir 14 días entre la interrupción del tratamiento con los IMAO y el inicio del tratamiento con sertralina. Y a la inversa.

En relación al tiempo óptimo de cambio desde otros antidepresivos serotoninérgicos a sertralina la experiencia es limitada y no se ha establecido todavía la duración del período de lavado. Hasta que se dispongan de más datos los fármacos serotoninérgicos como triptófano o fenfluramina, no deben usarse de forma concomitante con sertralina.

Respecto al tratamiento electroconvulsivante (TEC) no existen estudios clínicos que establezcan los riesgos o beneficios del uso combinado sertralina y TEC.

La coadministración de sertralina e hipoglucemiantes (tolbutamida) da lugar a pequeños cambios estadísticamente significativos de algunos parámetros farmacocinéticos. No se ha observado interacción alguna con glibenclamida (Wilner KD et al, [77]). La coadministración con insulina ha evidenciado una interacción potencial.

Con warfarina se observa un ligero aumento significativo del tiempo de protombina y del AUC. En el caso de la cimetidina, la administración conjunta provocó una disminución sustancial del aclaramiento de sertralina. No se ha observado interacción con digoxina.

Citalopram

Propiedades farmacodinámicas

Citalopram es un fármaco antidepresivo de la "segunda generación" que potencia selectivamente la neurotransmisión de serotonina al inhibir su recaptación. Sus metabolitos más importantes son débiles y menos bloqueantes selectivos de la serotonina. In vitro, citalopram bloquea la captación de serotonina en plaquetas (Hyttel [78]; Hyttel [79]), sinaptosomas de cerebro de rata (Richelson y Pfenning, [80]) y cortes cerebrales (Drew y Sidolik, [81]).

Este fármaco tiene *in vitro* baja afinidad para un amplio grupo de receptores como 5HT_{1A}, 5HT_{1B}, 5HT₂, dopamina₁, dopamina₂, α_1 , α_2 , β_1 , β_2 -adrenohistamina₁, benzodiazepina, opioides, muscarínico y moamino oxidasa (Garcha, [82]; Hall, [83]; Hyttel, [84]). La baja afinidad de citalopram para el receptor de histamina, puede explicar su escasa acción sedante.

La marcada inhibición de la recaptación de serotonina ha sido demostrada en varias especies de animales con concentraciones plasmáticas de citalopram inferiores a 100 nmol/L. *In vivo*, citalopram y su principal metabolito, desmetil-citalopram, antagoniza el desplazamiento de serotonina, pero no de adrenalina, a $\bar{4}$, α -dimetil-metatiramina en el sistema nervioso central, confirmando la selectividad por serotonina (Tabla 4).

Como otros antidepresivos, citalopram previene la inmovilidad ("behavioural despair") en roedores. También previene la hipertermia inducida por depleción de las terminales nerviosas serotoninérgicas y aumenta los comportamientos inducidos por la administración del precursor de la serotonina, el 5-hidroxitriptófano. Así mismo posee menor cardiotoxicidad que otros antidepresivos (Boeck, [85]) y tiene un ligero efecto sedante en humanos. Tampoco induce hipotensión ortostática.

Propiedades farmacocinéticas

El citalopram se absorbe rápidamente tras su administración oral y su concentración plasmática máxima se produce al cabo de 3 horas aproximadamente (1-6 horas). Su biodisponibilidad del 80% indica que la absorción es prácticamente completa, no modificándose por la ingesta conjunta de alimentos (Kragh-Sorensen P, [86]).

Las concentraciones plasmáticas medidas en equilibrio estacionario tras dosis de 20 y 40 mgr fueron de aproximadamente 125 nM y 250 nM, respectivamente. Las concentraciones plasmáticas en equilibrio estable se alcanzaron al cabo de 1-2 semanas y estaban relacionadas linealmente con la dosis. El volumen de distribución de citalopram es relativamente amplio. Alrededor del 50% se fija a las proteínas plasmáticas.

La eliminación se efectúa principalmente por biotransformación en el hígado. Los metabolitos de citalopram incluyen: desmetilcitalopram, didesmetilcitalopram, derivado deaminado (ácido propiónico) y citalopram-N-óxido (Oyehaug, [87]). Estos compuestos alcanzan unos niveles plasmáticos en equi-

Tabla IV

Efecto de los antidepresivos sobre la recaptación de aminas biógenas *in vitro*

	Recaptación 5-HT	Recaptación NA	Recaptación DA	Relación IC ₅₀ NA/IC ₅₀ 5-HT
Citalopram	1,8	6.100	40.000	3.400
Sertralina	0,19	160	48	840
Paroxetina	0,29	81	5.100	280
Fluvoxamina	3,8	620	42.000	160
Fluoxetina	6,8	370	5.000	54
Clomipramina	1,05	21	4.300	14

Hyttel, 1984

librio estable mucho menores que los del compuesto principal.

El metabolito principal, desmetilcitalopram, es cuatro veces menos potente como inhibidor de la recaptación de serotonina, y menos selectivo para serotonina que citalopram, por lo que apenas contribuye sustancialmente a los efectos terapéuticos de citalopram (Fredricson Overo, [88]).

En voluntarios y pacientes en equilibrio estable, un 45% de la dosis es excretada en la orina en forma de citalopram, desmetilcitalopram y didesmetilcitalopram, fundamentalmente a través de filtración glomerular, aunque quizá pueda haber secreción y reabsorción adicionales.

La vida media de citalopram es de unas 35 horas, lo que permite una administración única al día. El metabolito desmetilcitalopram posee una vida media de eliminación de 49 horas y el metabolito didesmetil de 102 horas (Fredricson Overo, [88]).

En pacientes con insuficiencia renal o hepática no disponemos todavía de información adecuada, mientras que en pacientes ancianos se observó que las concentraciones plasmáticas en equilibrio estable de estos pacientes fueron cuatro veces superiores a las encontradas en pacientes más jóvenes. Por consiguiente, se recomienda la administración de dosis máximas inferiores en el caso de ancianos, siendo la dosis diaria máxima recomendada de 40 mgrs.

Efectos secundarios y sobredosis

Ningún efecto adverso tuvo una frecuencia que excediera el 10% de la frecuencia observada con placebo en los estudios iniciales de fase II y III. Los efectos

adversos con una frecuencia >5% de la observada con placebo fueron náuseas, sequedad de boca y somnolencia. Los efectos adversos con una frecuencia <5% de la observada con placebo, fueron temblores y aumento de la sudoración.

En comparación con los ATC la incidencia de aumento de: sudoración, mareos, cefaleas, temblores, somnolencia, estreñimiento, sequedad de boca, náuseas, astenia y dificultad para enfocar fue sustancialmente menor en los pacientes tratados con citalopram.

Las comparaciones cuantitativas del perfil de tolerabilidad de citalopram con el de otros ISRS son limitadas ante la ausencia de ensayos clínicos controlados. Generalmente, las náuseas y los vómitos han sido las reacciones adversas señaladas más frecuentemente con citalopram, fluvoxamina y fluoxetina (Benfield y Ward, [89]), mientras que la cefalea se observó como la reacción adversa más frecuente al compararlo con placebo.

No se han publicado datos sobre toxicidad: cardiovascular, hematológica, hepática o renal. Tampoco se aprecian cambios en el peso corporal ni reacciones de hipersensibilidad. También puede concluirse que los efectos secundarios asociados al tratamiento continuado (>12 meses) con citalopram son más frecuentes durante las primeras semanas del tratamiento, tras las cuales se produce una disminución de estos tanto en frecuencia como en intensidad.

Los datos sobre sobredosis de citalopram muestran que cuando se ha administrado, por intento de suicidio, una cantidad de 50 a 100 veces la dosis diaria habitual, los pacientes se recuperaron rápidamente sin mostrar rasgos permanentes de enfermedad. La sudoración, las náuseas y la sedación estaban asociadas con las sobredosis.

Cuando la sobredosis es de citalopram y otros fármacos, por ejemplo triazolam, o lorazepam, levomepromazina, etc., no se atribuyó al citalopram el que pudiese haber contribuido significativamente a los síntomas del paciente. Sin embargo, tras sobredosis de citalopram e IMAO se han registrado tres muertes, probablemente debidas a la presencia de un síndrome serotoninérgico

Interacciones farmacológicas

Citalopram presenta un bajo potencial de interacción con otros fármacos. No presenta interacción con el alcohol (Lader, et al, [90]). Tampoco afecta los niveles plasmáticos de amitriptilina ni nortriptilina, ni tampoco con benzodiazepinas.

Con levomepromazina el citalopram causó un discreto aumento del 10-20% en la concentración plasmática de desmetilcitalopram, y con imipramina fue del 50% para la desipramina. Ambos hechos carecen de relevancia clínica. El citalopram no interactuó con litio.

Con los IMAO se sugiere que el riesgo de interacciones es similar para los IMAO reversibles que irreversibles y se recomienda no administrar conjuntamente con citalopram.

Utilidad general en patología psiquiátrica

Los ISRS son efectivos en una amplia gama de trastornos depresivos y han establecido su eficacia principalmente en el *trastorno depresivo mayor* y en el *trastorno obsesivo-compulsivo*. Pero además, estudios preliminares muestran que los ISRS son potencialmente útiles en otros trastornos, por ejemplo:

Trastornos de pánico con o sin depresión. La dosis inicial suele ser baja y posteriormente elevada gradualmente (91).

Trastorno bipolar en los que la depresión es una parte importante del trastorno. En nuestra experiencia, los pacientes responden bien a un ISRS especialmente si se administra en combinación con un estabilizador del humor como litio, carbamazepina o valproato.

Depresión orgánica (consecutiva a lesión o disfunción cerebral o enfermedad somática). En USA se ha utilizado paroxetina en la rehabilitación de estos pacientes con depresión orgánica.

Trastornos de la conducta alimentaria. La eficacia de los ISRS en enfermedades como bulimia nerviosa, anorexia nerviosa y obesidad está suficientemente demostrada (92).

Síndrome de dolor crónico. Por su potente acción serotoninérgica y porque eleva el umbral del dolor, así como que potencia otros medicamentos analgésicos (92).

Síndrome pre-menstrual. Debido a que se sugiere la existencia de una disfunción serotoninérgica en este síndrome (93).

Tricotilomanía. En estudios doble-ciegos se ha demostrado la eficacia de los ISRS (94).

Síndrome de Gilles de la Tourette. Muchos pacientes con este síndrome responden bien al tratamiento con ISRS (95).

Trastornos de personalidad. Especialmente impulsividad, irritabilidad o poca tolerancia a la ansiedad, se asocian a baja actividad serotoninérgica.

Abuso de sustancias.

BIBLIOGRAFIA

1. Angst, J (1992). Epidemiology of depression. *Psychopharmacology*, 102, Suppl., 71-74.
2. Asberg M, Traskman L and Thoren P (1976). 5-Hydroxyindole acetic acid in cerebrospinal fluid -a biochemical suicide predictor?. *Arch Gen Psychiat*, 33, 1193-1197.
3. Healy D, Carne P.A., O'Halloran A y Leonard BE (1985). Peripheral adrenoceptors and serotonin receptors in depression. *J Affect Disorders*, 9, 285-296.
4. Butler J y Leonard BE (1990). Clinical and experimental studies on fluoxetine: effects on serotonin uptake. *Int Clin Psychopharm*, 5, 41-48.
5. Pandey GN, Pandey SS and Janicak PG (1990). Platelet serotonin Z receptor binding sites in depression and suicide. *Biol Psychiat*, 28, 215-222.
6. Price LH, et al. (1990). Clinical data on the role of serotonin in the mechanism of action of antidepressant drugs. *J Clin Psychiat*, 5, Suppl. 4, 44-50.
7. Delgado PL et al. (1990). Serotonin function and the mechanism of antidepressant action. *Arch Gen Psychiat*, 47, 411-418.
8. Leonard BE (1992). Pharmacological difference of serotonin re-uptake inhibitors-possible clinical relevance. *Drugs* 43. Suppl 2, 3-10.
- Leonard BE (1993). The comparative pharmacology of new antidepressants. *J Clin Pharmacol*, 54. Suppl 2, 3-10.
- Leonard BE (1994). Effect of antidepressants on specific neurotransmitters: are such effects relevant to their therapeutic action?. In: *Handbook of Depression and Anxiety*. Den Boer JA y Sisten JMA (Eds). Marcel Dekker, Inc, New York, pp. 379-404.
9. Benfield P, Ward A. Fluvoxamina. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in depressive illness. *Drugs* 32: 313-334, 1986.
10. Ortiz J, Artigas F. Effects of monoamine uptake inhibitors on extracellular and platelet 5-hydroxytryptamine in rat blood; different effects of clomipramine and fluoxetine. *Brit J Pharmacol* 105: 941-946, 1992.
11. Hoeksema T, Goekoop JG, van Kemper GMJ. Effects of fluvoxamine on whole-blood serotonin and platelet number. Correspondence. *J Clin Psychopharm* 6 13: 75-76, 1993.
12. Bradford LD. Preclinical pharmacology of fluvoxamine (Floxyfrol). Proceedings of the international symposium on fluvoxamine. Amsterdam, September 8-9, 1983, pp. 13-17, 1984.
13. Constantinidis J, Dick P, Tissot R. Antidepressants and serotonin neurons of the raphe. *Neuropsychobiology* 7: 113-121, 1981.
14. Bel N, Artigas F. Chronic treatment with fluvoxamine increases extracellular serotonin in frontal cortex but not in raphe nuclei. *Synapse*, in press, 1993.
15. Thomas DR, Nelson DRD, Johnson AM. Biochemical effects of the antidepressant paroxetine, a specific 5-hydroxytryptamine uptake inhibitor. *Psychopharmacology* 93: 193-200, 1987.
16. Racagni G, Bradford D. Biochemical and behavioural changes on chronic fluvoxamine administration. 14th CINP, Florence, Italy. 1984.
17. DeBree H, Van der Schoot JB, Post LC. Fluvoxamine maleate; disposition in man. *Eur J Drug Metab Ph* 8: 175-179, 1983.
18. Van Harten. Clinical pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors. *Clin Pharmacokine* 24: 203-220, 1993a.
19. Kasper S, et al. Plasma concentrations of fluvoxamine and maprotiline in major depression: implications on therapeutic efficacy and side effects. *Eur Neuropsychopharmacol* 3: 13-21, 1993.
20. Claasen V. Review of the animal pharmacology and pharmacokinetics of fluvoxamine. *Brit J Clin Pharmacol* 15 (Suppl. 3): 349S-355S, 1977.
21. De Vries MH, et al. Single and multiple oral dose fluvoxamine kinetics in young and elderly subjects. *Ther Drug Monit* 14: 493-498, 1992.
22. Wright S, Dawling S, Ashford JJ. Excretion of fluvoxamine in breast milk. *Brit J Clin Pharmacol* 31: 209, 1991.
23. Deahl M, Trimble M. Serotonin reuptake inhibitors, epilepsy and myoclonus. *Brit J of Psychiat*, 159: 433-435, 1991.
24. Benfield P, Heel RC, Lewis SP. Fluoxetine: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in depressive illness. *Drugs* 1986 Dec; 32(6): 481-508
25. Aronoff GR, et al. Fluoxetine kinetics and protein binding in normal and impaired renal function. *Clin Pharmacol Ther* 1984 Jul; 36 (1): 138-44.
26. Bergstrom RF, et al. The effects of renal and hepatic disease on the pharmacokinetics, renal tolerance, and risk-benefit profile of fluoxetine. *Int Clin Psychopharm* 1993; 8: 261-6.
27. Schenker S, et al. Fluoxetine disposition and elimination in cirrhosis. *Clin Pharmacol Ther* 1988 Sep; 44: 353-9.
28. Pande AC, Sayler ME. Adverse events and treatment discontinuations in fluoxetine clinical trials. *Int Clin Psychopharm* 1993; 8 (4): 267-9.
29. Tollefson GD, et al. A multicenter investigation of fixed-dose fluoxetine in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiat* 1994 Jul; 51: 559-67.
30. Pigott TA, et al. Controlled comparisons of clomipramine and fluoxetine in the treatment of obsessive-compulsive disorder. Behavioral and biological results. *Arch Gen Psychiat* 1990 Oct; 47: 926-32.
31. de Jonghe F, Swinkels JA. The safety of antidepressants. *Drugs* 1992; 43 Suppl. 2: 40-7.

32. Henry JA. Toxicity of antidepressants: comparisons with fluoxetine. *Int Clin Psychopharm* 1992 Jun; 6 Suppl 6: 22-7.
33. Borys DJ, et al. Acute fluoxetine overdose: a report of 234 cases. *Am J Emerg Med* 1992 Mar; 10: 115-20.
34. Healy D. The fluoxetine and suicide controversy: a review of the evidence. *CNS Drugs* 1994 Mar; 1: 223-31.
35. Teicher MH, Glod CA, Cole JO. Antidepressant drugs and the emergence of suicidal tendencies. *Drug Saf* 1993 Mar; 8: 186-212.
36. Crewe HK, et al. The effect of selective serotonin re-uptake inhibitors on cytochrome P4502D6 (CYP2D6) activity in human liver microsomes. *Brit J Clin Pharmacol* 1992 Sep; 34: 262-5.
37. Brosken K, Skjelbo E. Fluoxetine and norfluoxetine are potent inhibitors of P450IID6-the source of the sparteine/debrisoquine oxidation polymorphism. *Brit J Clin Pharmacol* 1991; 32: 32-3.
38. Grimsley SR, et al. Increased carbamazepine plasma concentrations after fluoxetine coadministration. *Clin Pharmacol Ther* 1991 Jul; 91 (50): 10-5.
39. Greenblat DJ, et al. Fluoxetine impairs clearance of alprazolam but not of clonazepam. *Clin Pharmacol Ther* 1992 Nov; 52 (5): 479-86.
40. Lemberger L, et al. The effect of fluoxetine on the pharmacokinetic and psychomotor responses of diazepam. *Clin Pharmacol Ther* 1988 Apr; 43 (4): 412-9.
41. Feighner JP, et al. Adverse consequences of fluoxetine-MAOI combination therapy. *J Clin Psychiat* 1990 Jun; 51: 222-5.
42. Kline SS, et al. Serotonin syndrome versus neuroleptic malignant syndrome as a cause of death. *Clin Pharmacy* 1989 Jul; 8: 510-4.
43. Buus Lassen J. (1978a). Potent and long-lasting potentiation of two 5-hydroxytryptophan: Induced effects in mice by three selective 5 HT uptake inhibitors. *Adv Pharmacother*; 47: 351-358.
44. Buus Lassen J. (1978b). Influence of the new 5-HT uptake inhibitor paroxetine on hypermotility in rats produced by p-chloroamphetamine (PCA) and 4-dimethyl-m-tyramine (H77/77). *Psychopharmacology*; 57 (2): 151-153.
45. Marsden CA, et al. (1987). Changes in human whole blood 5-hydroxytryptamine (5-HT) and platelet 5-HT uptake during treatment with paroxetine, a selective 5-HT uptake inhibitor. *J Psychopharmacol*; 1 (4), 244-250.
46. Lund J, et al. (1979). The pharmacokinetics and the effect on blood 5-HT of paroxetine in man. *Norskisk Psykiatrisk Tidsskrift*; 33 (86): 450-454.
47. Thomas DR, Nelson DR, Hohnson AM (1987). Biochemical effects of the antidepressant paroxetine, a specific 5-hydroxytryptamine uptake inhibitor. *Psychopharmacology* 1(4): 251-257.
48. Watanabe S, et al. (1988). Electroencephalographic effects of the new antidepressant paroxetine in the rabbit. *Arzneimittel Forschung* 38: 332-340.
49. McClelland GR, Raptopoulos P (1984). Paroxetine and amylobarbitone: effects on psychomotor performance. *Brit J Clin Pharmacol*; 22 (2): 227P-228P.
50. Deijen JB, et al. (1989). Effects of paroxetine and maprotiline on mood perceptual-motor skills and eye movements in healthy volunteers. *J Psychopharmacol*; 3 (3): 149-155.
51. Kaye CM, et al. (1989). A review of the metabolism and pharmacokinetics of paroxetine in man. *Acta Psychiat Scand* 80 (350): 60-75.
52. Greb WH, et al. (1989). Absorption of paroxetine under various dietary conditions and following antacid intake. *Acta Psychiat Scand*; 80 (350): 99-101.
53. Boyer WF, Feighner JP (1991). Pharmacokinetics and drug interactions. In: Boyer MF, Feighner JP, eds. *Selective serotonin re-uptake inhibitors*. Chichester: John Wiley, 1991: 81-88.
54. Haddock RE, et al. (1989). Metabolic pathway of paroxetine in animals and man and the comparative pharmacological properties of its metabolites. *Acta Psychiat Scand*; 80 (350): 24-26.
55. Tasker TCG, et al. (1988). Effects of the antidepressant paroxetine on psychomotor function quantitative EEG (QEEG) and mood in healthy subjects. *Psychopharmacology*; 96 (suppl.): 271.
56. Doyle GD, et al. (1989). The pharmacokinetics of paroxetine in renal impairment. *Acta Psychiat Scand*; 80 (350): 89-90.
57. Krastev Z, et al (1989). The pharmacokinetics of paroxetine in patients with liver cirrhosis. *Acta Psychiat Scand*; 80 (350): 91-92.
58. Montgomery SA, Dunbar GC, Rasmussen JGC (1991). Paroxetine: aspects of safety. 5th Congress of Biological Psychiatry. Florence.
59. Phillips OM et al. Kinetics of the interaction of sertraline with the human platelet plasma membrane 5° hydroxytryptamine carrier. *Eur J Pharmacol* 1988; 146: 299-306.
60. Koe BK. Preclinical pharmacology of sertraline: A potent and specific inhibitor of serotonin reuptake. *J Clin Psychiat*, 1990; 51 (12 Suppl B): 13-17.
61. Doogan DP y Caillard V. Sertraline: a new antidepressant. *J Clin Psychiat*, 1988; 49 (Suppl): 46-51.
62. Hindmarch I, Bhatti JZ. Psychopharmacological effects of sertraline in normal, healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol*, 1988; 35: 221-223.
63. Winokur A et al. Sleep architecture and mood effects of sertraline in outpatients with major depression: a preliminary report. *Biol Psychiat*, 1991; 29: 43 A-185A.
64. Mattila MJ et al. Acute effects of sertraline, amitriptyline and placebo on the psychomotor performance of healthy subjects over 50 years of age. *J Clin Psychiat*, 1988; 49 (8 Suppl): 52-58.
65. Warrington SJ. Clinical implications of the pharmacology of sertraline. *International Clinical Psychopharmacology*, 1991; 6 (Suppl): 11-21.

66. Warrington SJ et al. Human pharmacokinetic of sertraline. CIINP Congress, Nice 1992.
67. Warrington SJ. Clinical implications of the pharmacology of sertraline. *Int Clin Psychopharm*, 1991; 6 (2 Suppl): 11-21.
68. Tremaine LM et al. Biotransformation of sertraline in healthy volunteers. *Drug Metab Dispos*, 1989; 17 (5): 542-550.
69. Koe BK y Weissman A. Biochemical and behavioral effects of desmethylsertraline. UNP Congress. *Clin Neuropsychopharmacol*, 1992; 15 (1 Suppl): 160.
70. Rikkels K, Schewizer E. Clinical overview of serotonin reuptake inhibitors. *J Clin Psychiat*, 1990; 51: 12 (Suppl B): 9-12.
71. Doogan DP. Toleration and safety of sertraline: experience worldwide. *Int Clin Psychopharm* 1991; 6 (2 Suppl): 47-56.
72. Koe BK. Preclinical pharmacology of sertraline: a potent and specific inhibitor of serotonin reuptake. *J Clin Psychiat* 1990; 51 (12 Suppl NB): 13-17.
73. Boyer WF, Feighner JP. 1991. Pharmacokinetics and drug interactions. In: Boyer WF, Feighner JP. (Eds). *Selective serotonin re-uptake inhibitors*. Chichester: Wiley 1991 (81-88).
74. Bennie EH. Double-blind study of sertraline and fluoxetine in outpatients with mayor depression. IX th World Congress of Psychiatry. Rio de Janeiro, Brasil, 1993.
75. Wilner KD et al. Sertraline does not alter steady-state concentrations or renal clearance of lithium in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*, 1992; 32: 643-646.
76. Hindmarch I, Bhatti JZ. Psychopharmacological effects of sertraline in normal healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol*, 1988; 35: 221-223.
77. Wilner KD et al. Effect of sertraline on the pharmacokinetics of oral hypoglycemic agents in healthy volunteers. XVIII th CNP Congress. *Clin Neuropsychopharmacol*, 1992; 15 (Suppl 1): 398.
78. Hyttel J. Neurochemical characterization of a new potent and selective serotonin uptake inhibitor: Lu 10-171. *Psychopharmacology* 51 (3): 225-233, 1977a.
79. Hyttel J, Fredricson Overo K, Arnt J. Biochemical effects and drug levels in rats after long-term treatment with the specific 5-HT⁻ uptake inhibitor, citalopram. *Psychopharmacology* 83: 20-27, 1984.
80. Richelson E, Pfenning M. Blockade by antidepressants and related compounds of biogenic amine uptake into rat brain synaptosomes: most antidepressants selectively block norepinephrine uptake. *Eur J Pharmacol* 104: 277-286, 1984.
81. Drew R, Siddik ZH. Effect of a specific 5HT uptake inhibitor (citalopram) on drug accumulation by rat lung slices. *Pharmacology* 20 (1): 27-31, 1980.
82. Garcha G, et al. Effects of some atypical antidepressants on (-adrenoceptor binding and adenylate cyclase activity in the rat forebrain. *Eur J Pharmacol* 108 (1): 1-7, 1985.
83. Hall H, Ögrn S-O. Effects of antidepressant drugs on histamine H1 receptors in the brain. *Life Sciences* 34: 597-605, 1984.
84. Hyttel J. Citalopram -pharmacological profile of a specific serotonin uptake inhibitor with antidepressant activity. *Prog Neuro-Psychoph* 6: 277-295, 1982.
85. Boeck V, Jorgensen A, Fredricson Overo K. Comparative animal studies on cardiovascular toxicity of tri- and tetracyclic antidepressants and citalopram; relation to drug plasma levels. *Psychopharmacology* 82: 275-281, 1984.
86. Kragh-Sorensen P, et al. The kinetics of citalopram: single and multiple dose studies in man. *Acta Pharm et Toxicol* 48 (1): 53-60, 1981.
87. Oyehaug E. Ostensen ET, Salvesen B. High-performance liquid chromatographic determination of citalopram and four of its metabolites in plasma and urine samples from psychiatric patients. *J Chromatog-Biomed Applicat* 308: 199-208. 1984a
88. Fredricson Overo K. Kinetics of citalopram in man; plasma levels in patients. *Prog Neuro-Psychopharmacol* 6: 311-318, 1982.
89. Benfield P, Ward A. Fluvoxamine. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in depressive illness. *Drugs* 32: 313-334, 1986.
90. Lader M, et al. The effects of citalopram in single and repeated doses and with alcohol on physiological and psychological measures in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 31 (2): 183-190, 1986.
91. Boyer WF, McFadden GA, Feighner JP. The efficacy of selective serotonin re-uptake inhibitors in anxiety and obsessive-compulsive disorder. In: Feighner JP, Boyer WF eds. *Selective serotonin re-uptake inhibitors*. Chichester: John Wiley, 1991: 109-117.
92. Boyer WF, Feighner JP. Other potential indications for selective serotonin re-uptake inhibitors. In: : Feighner JP, Boyer WF eds. *Selective serotonin re-uptake inhibitors*. Chichester: John Wiley, 1991: 119-132.
93. Sundblad C, et al. Clomipramine effectively reduces premenstrual irritability and dysphoria. A placebo-controlled trial. *Acta Psychiat Scand* 1992; 85 (1): 39-47.
94. Brenkefar C, et al. Clomipramine in obsessive-compulsive disorder. Further evidence for a serotonergic mechanism of action. *Arch Gen Psychiat*, 1989; 46: 23-28.
95. Riddle MA, et al. Fluoxetine treatment of children and adolescents with Tourette's and obsessive-compulsive disorders. Preliminary clinical experience. *J Am Acad Child Psy* 1990; 29: 45-48.