

Aspectos tóxicos de los fármacos antidepresivos y su tratamiento

P. Lorenzo

A NTIDEPRESIVOS HETEROCICLICOS Y SUSTANCIAS ANALOGAS

La síntesis de numerosos compuestos pertenecientes a este grupo en la búsqueda de mayor eficacia y menor toxicidad, hace que se clasifiquen por generaciones, clasificación frecuente en Farmacología con muchos grupos farmacológicos.

Los antidepresivos heterocíclicos son generalmente inhibidores de la captación de aminas (5-HT, noradrenalina, dopamina), hecho relacionado con su mecanismo de acción antidepresivo, teniendo además acción anticolinérgica y sedante. Estas acciones varían de unas generaciones a otras de fármacos.

En la Tabla I se expresa la capacidad de inhibir la captación de aminas (IC_{50} en nM) (Hyttel citado por Florez, J. 1987).

Toxicidad y efectos secundarios

Las reacciones adversas producidas por estos fármacos son relativamente frecuentes; suelen aparecer en un 15% de los pacientes si bien sólo en un 5% de los casos se debe suspender el tratamiento o reducir la dosis. Son más frecuentes en pacientes mayores de 40 años y al inicio del tratamiento, en niños desnutridos y en pacientes ambulatorios.

Catedrático de Farmacología.
Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid (España).

Los fármacos antidepresivos útiles en terapéutica incluyen los siguientes grupos:

- a) Antidepresivos heterocíclicos y sustancias análogas, denominadas también inhibidores de la recaptación de aminas o fármacos timolépticos.
- b) Inhibidores de monoamino-oxidasas (MAO): psicoenergizantes o timeréticos.
- c) Sales de litio: normotímicos o estabilizadores del humor.

La mayor parte de los efectos adversos están en relación con sus efectos anticolinérgico, antihistamínico y alfa-adrenolítico. (Velasco y Alvarez, 1988.)

1) Efectos adversos anticolinérgicos

Son producidos fundamentalmente por el grupo perteneciente a la 1ª Generación (imipramina, trimipramina, amitriptilina, doxepina) y en menor grado la maprotilina; el resto de compuestos de 2ª y 3ª Generación están desprovistos prácticamente de efectos anticolinérgicos.

Estos efectos se caracterizan por: sequedad de boca (sabor metálico), retención de orina (especialmente en pacientes prostáticos), disminución de la motilidad intestinal con constipación e íleo paralítico, visión borrosa por midriasis y ciclopejía (más grave en enfermos glaucomatosos) y disfunciones

sexuales (inhibición de la eyaculación) y griapismo (trazodona). (Lansky y Selzer, 1984.) Paradójicamente y en raras ocasiones se puede producir hiperhidrosis.

El tratamiento de un síndrome anticolinérgico se hará con fármacos agonistas de receptores muscarínicos: β -necol, pilocarpina o inhibidores de la acetilcolinesterasa (fisostigmina, prostigmina).

2) Efectos adversos sobre SNC

Pueden pasar inadvertidos por ser considerados como sintomatología de la enfermedad depresiva. Los compuestos de 3ª Generación presentan menos reacciones adversas sobre SNC.

Los efectos sobre SNC se manifiestan como: *estadios confusionales*: aparecen en un 10% de los pacientes menores de 50 años; en mayores de 50 años la frecuencia es de un 30% (Davis y col., 1971); se caracterizan por disminución del nivel de conciencia y de la atención y desorientación. *Templor*: suele ser fino y rápido y localizado en la lengua y extremidades; a veces se puede manifestar como *fasciculaciones*, y hasta convulsiones (con notriptilina en dosis superiores a 250 mg/día). Responden favorablemente al tratamiento con benzodiazepinas (diazepam) y β -bloqueantes (propranolol). *Ataxia y parkinsonismo* (en dosis elevadas). *Disminución del umbral convulsivo*: más frecuente con amoxapina y más manifiesto en pacientes epilépticos, en los que puede ser necesario ajustar la dosis del fármaco antiepiléptico

TABLA I. POTENCIA DE DIVERSOS ANTIDEPRESIVOS PARA INHIBIR LA CAPTACION DE MONOAMINAS EN SINAPTOSOMAS CEREBRALES

	5-HT ¹	NA ¹	DA ¹	Potencia anticolinérgica	Sedación
<i>Primera Generación</i>					
<i>Aminas terciarias</i>					
Imipramina	35	20	18.000	+++	++
Trimipramina	2.100	1.300	6.000	++++	
Clorimipramina	1.5	24	4.300		+++
Amitriptilina	40	24	5.400	++++	+++
Doxepina	280	40	13.000	+++	+++
<i>Aminas secundarias</i>					
Desipramina	210	0,97	9.100	++	+
Nortriptilina	590	7,7	3.600	+++	++
Protriptilina	260	1,3	3.300	+++	++
<i>Segunda generación</i>					
Maprotilina	3.000	8,4	10.000	++	++
Trazodona	580	11.000	19.000	0	+++
Viloxacina	15.000	280	56.000	0	+
Iprindol	3.200	1.200	14.000		
Nomifensina	830	6,6	48		
Bupropion	19.000	1.500	600	+	0
Mianserina	1.200	23	40.000		
<i>Tercera generación</i>					
Fluoxetina	6,9	380	5.000	0	±
Zimelidina	59	3.200	27.000	0	±
Norzimelidina	9,6	260	5.600	0	±
Paroxetina	0,31	88	5.900	0	±
Citalopram	1,8	8.800	41.000	0	±
Fluvoxamina	160	7.000		0	±

¹ Expresan la IC₅₀ en nM

(Rotblatt, 1982). *Hipo e hiperreflexia* con agitación psicomotriz y *excitación maniaca*. Este signo se debe a un "proceso de cambio" en la enfermedad maniaco-depresiva bipolar, que da lugar a un "efecto inversor del humor" (Goodwin, 1983). En estos casos, y a no ser que manifieste una fuerte reacción maniaca con agitación, no deben prescribirse fármacos antipsicóticos que pueden exacerbar los estados de confusión. En las reacciones maníacas, se debe suspender la administración del antidepresivo y, si se requiere una sedación, administrar pequeñas dosis de benzodiazepinas.

3) Efectos adversos cardiovasculares

La hipotensión ortostática: es el más frecuente y se da fundamentalmente al comienzo del tratamiento, y en pacientes ancianos. Se debe al efecto bloqueante α -adrenérgico; se acompaña de mareos, inestabilidad, vértigos y taquicardia refleja y puede dar lugar a peligrosas isquemias cardíacas y cerebrales.

Para tratar esta hipotensión ha sido útil la dihidroergotamina (10 mg/día) (Bojanosky y Tölle, 1974) o cambiar la medicación por agentes como la desimipramina con menor actividad bloqueante α -adrenérgica, o reducir la dosis o fraccionarla, advirtiéndole a los pacientes que se levanten con lentitud cuanto estén acostados y que eviten movimientos bruscos.

Arritmias: es el efecto adverso más serio en el aparato cardiovascular. Se manifiestan por alteraciones del ECG: inversión o aplanamiento de la onda T, tiempo de conducción prolongado en todo el sistema de conducción intracardíaco; pueden desencadenarse arritmias ventriculares peligrosas en particular si existe bloqueo de rama; también puede sobrevenir una depresión directa del miocardio (ojo con insuficientes cardíacos).

Por otra parte, los antidepresivos heterocíclicos potencian los efectos de otros fármacos depresores car-

díacos. La trazodona tiene poco efecto sobre la conducción cardíaca y ocasiona bradicardia en vez de taquicardia (Van de Merwe y col., 1984); en general la doxepina, mianserina, viloxazina y maprotilina son los menos cardiotoxicos. Las arritmias graves pueden tratarse con bicarbonato, lactato, lidocaína o difenilhidantoína.

Intoxicación aguda por antidepresivos heterocíclicos

La intoxicación aguda por antidepresivos heterocíclicos no es infrecuente y el riesgo de mortalidad es elevado. Dosis de 2.000 mg. de imipramina, o su equivalente de otro fármaco, se consideran letales, siendo ya grave la intoxicación con dosis superiores a 1.000 mg. A veces, después de un período de latencia de 1 a 4 horas, aparece un cuadro de excitación, inquietud, mioclonías, convulsiones tónico-clónicas, estado comatoso, hiperreflexia e hiperpirexia; síndrome anticolinérgico (midriasis, piel y mucosas secas, íleo paralítico, retención urinaria); asimismo aparecen arritmias, principalmente taquicardia supraventricular. (Baldessarini, 1986.)

El *tratamiento* de la intoxicación aguda por antidepresivos heterocíclicos requiere: ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos, con constante vigilancia de la actividad cardíaca para llevar a cabo desfibrilación y reanimación en caso necesario.

El lavado gástrico puede ser útil, incluso aunque sea tardío, pues por el marcado efecto anticolinérgico de los antidepresivos heterocíclicos, su absorción es retardada.

Las arritmias cardíacas requieren tratamiento con bicarbonato o lactato sódico y/o difenilhidantoína, que también es útil si hubiese convulsiones.

La hipotensión arterial se trata con fluidos y expansores del plasma. Puede ser necesaria ventilación asistida y control de gases en sangre.

La fase comatosa desaparece gradualmente en 1 a 3 días, siguiendo luego una fase excitación, delirio y marcado síndrome anticolinérgico, que puede ser tratado con fisostigmina o tetrahidroaminoacridina, inhibidor de acetilcolinesterasa que atraviesa la barrera hematoencefálica:

No olvidar que el riesgo de arritmias graves no desaparece en varios días, por lo que se requiere una continua supervisión de la actividad cardíaca (Velasco y Alvarez, 1988).

Al ser el suicidio uno de los peligros del enfermo deprimido, nunca se dejará al alcance del paciente una cantidad de fármaco superior a la necesaria para una semana de tratamiento.

Interacciones farmacológicas de los antidepresivos heterocíclicos

Las interacciones de estos fármacos con otros grupos farmacológicos pueden modificar las propiedades farmacocinéticas y/o farmacodinámicas con aparición de reacciones adversas sobreañadidas. Así al inhibir la captación de aminas, incrementan los efectos de las aminas simpaticomiméticas de acción directa (fenilefrina, noradrenalina, etc.) y reducen los efectos de las aminas de acción indirecta (tiramina).

Fármacos como la fenitoína, fenilbutazona, fenotiazinas y aspirina reducen la fijación a la albúmina de los antidepresivos tricíclicos, aumentando la cantidad de fármaco libre con mayor peligro de toxicidad.

Los neurolépticos, ovulostáticos y cimetidina, dan lugar al mismo fenómeno por inhibición del metabolismo hepático, mientras que los fármacos barbitúricos y el fumar cigarrillos producen el efecto contrario, al aumentar su metabolismo por inducción enzimática. (Morselli, 1977.)

Los antidepresivos heterocíclicos potencian el efecto del alcohol, y son potenciados en sus efectos anticolinérgicos por los fármacos antipar-

kinsonianos. Compiten asimismo por el lugar de acción de la guanetidina y clonidina, interfiriendo la eficacia antihipertensiva de estos. La asociación de antidepresivos heterocíclicos e inhibidores de MAO puede dar lugar a un síndrome de elevada toxicidad en el SNC, caracterizado por hiperpirexia, convulsiones y coma; por otra parte, no hay evidencias de la utilidad clínica de esta asociación (White y Simpson, 1981).

INHIBIDORES DE MONOAMINOOXIDASA (IMAO)

Los IMAO constituyen un grupo químico de fármacos que tienen en común la capacidad de bloquear la deaminación oxidativa de monoaminas biógenas (noradrenalina, dopamina, 5HT, tiramina), aumentando su disponibilidad a nivel post-sináptico en SNC, siendo éste uno de los posibles mecanismos implicados en sus efectos antidepresivos.

Su uso en psiquiatría es limitado al haber sido desplazados en gran parte por los antidepresivos heterocíclicos; están especialmente indicados en neurosis con componente depresivo, ansiedad y fobias (Balasarini, 1986). Se introdujeron en terapéutica en 1952, cuando se observó que la isoniazida, fármaco tuberculostático, elevaba el ánimo de los pacientes tuberculosos; el derivado isopropílico iproniazida, carecía de efecto tuberculostático, pero era mucho más eficaz como antidepresivo o timerético; a su vez se demostró que era capaz de inhibir el enzima MAO.

Desde el punto de vista de la estructura química los IMAO se dividen en hidrazinas (iproniazida, fenelzina, feniprazina, nialamida, isocarboxazida, etc.) y no hidrazinas (tranilcipromina, pargilina, clorgilina, etc.), según tengan grupo amino (NH₂) en la cadena lateral; si tienen grupo amida (CO-NH) se denominan también hidrazidas o derivados hidrazídicos.

Toxicidad y efectos secundarios

Estos fármacos son capaces de producir importantes efectos tóxicos y poseen una estrecha zona manejable. En general, las hidrazidas son menos tóxicas que las hidrazinas. Los órganos y sistemas más afectados son: hígado, sistema nervioso y aparato cardiovascular.

TABLA ANEXA ALIMENTOS QUE CONTIENEN TIRAMINA	
1.	Quesos
2.	Cervezas
3.	Vinos
4.	Arenques en escabeche
5.	Caracoles
6.	Hígado de pollo
7.	Levadura
8.	Café (grandes cantidades)
9.	Frutos cítricos
10.	Higos en conserva
11.	Chocolates
12.	Cremas
13.	Judiones (contienen DOPA)

Hígado: la hepatotoxicidad, que no parece tener relación con la dosis o la duración del tratamiento, puede manifestarse como necrosis hepatocelular con ictericia e insuficiencia hepática; se ha postulado como mecanismo, una sensibilización inespecífica al virus de la hepatitis; la incidencia de este proceso se ha estimado, con compuestos hidrazínicos, en 0,1% con una mortalidad del 20%.

Sistema nervioso: a nivel de SNC, los IMAO pueden inducir la aparición de cuadros hipomaniacos o psicóticos pseudoesquizofrénicos, estados confusionales con delirio, alucinaciones, hiperreflexia, convulsiones e insomnio (supresión de la fase REM).

Es característica la aparición de neuropatía periférica por el uso de hidrazidas, por déficit de piridoxina (Vit. B6).

La hipotensión ortostática: es la reacción adversa cardiovascular más frecuente y no se debe a bloqueo α-adrenérgico como en el caso de

los antidepresivos heterocíclicos; parece deberse a bloqueo de la conducción nerviosa en los ganglios simpáticos, a la inhibición de la liberación del neurotransmisor noradrenalina o a la formación de un falso neurotransmisor (octopamina) a partir de tiramina, y con poca actividad intrínseca. (Florez y col., 1987; Velasco y Alvarez, 1988.)

Intoxicación aguda por IMAOs

La intoxicación aguda por IMAOs, no demasiado frecuente, da lugar a un cuadro clínico que recuerda al de la sobredosis de amfetamina y se presenta de 1 a 6 horas de la ingestión del fármaco; se caracteriza por: estado de agitación, a veces con delirio, hiperreflexia y convulsiones; a veces hiperpirexia, colapso cardiovascular precedido de hipertensión-hipotensión y coma.

El tratamiento se orientará a mantener constantes normales de temperatura, respiración, presión arterial y balance adecuado electrolítico; en casos más graves se pueden administrar fármacos neurolépticos (clorpromazina).

Como la inhibición del enzima MAO es irreversible, pueden aparecer efectos tóxicos tardíos. Los pacientes con sobredosis demostrada de IMAO, deben estar en observación en ambiente hospitalario hasta al menos una semana después de la intoxicación.

Interacciones medicamentosas

La inhibición de MAO tiene como consecuencia inmediata el aumento de la disponibilidad de aminas biógenas al reducir el metabolismo de éstas, pudiendo dar lugar a interacciones con fármacos que actúen por mecanismos simpáticos.

Así, la administración de precursores de aminas biógenas, levodopa y 5-OH-triptófano, aumenta la concentración de catecolaminas y 5HT en SNC, dando lugar a signos de excitación central, agitación e hipertensión. También interfieren los mecanismos de biotransformación intensificado y prolongando sus efectos de fármacos tales como: anes-

tésicos generales, sedantes, anti-histamínicos alcohol, analgésicos, anticolinérgicos y antidepresivos. El uso simultáneo con meperidina puede producir una reacción hiperpirexica grave por exceso de 5HT.

Pero la interacción quizá más conocida de los IMAOs es la de las aminas simpaticomiméticas de acción indirecta, como la tiramina, presente en muchos alimentos. La tiramina es un buen sustrato de MAO, y en un organismo normal, es distribuida sin adquirir significación farmacológica; pero en presencia de IMAOs, alcanza concentraciones suficientes para estimular la liberación excesiva de catecolaminas de las terminaciones adrenérgicas y de la médula suprarrenal y dar lugar a una intensa respuesta adrenérgica; especialmente en forma de *crisis hipertensivas*, estas crisis pueden ser desencadenadas por la ingestión de alimentos ricos en tiramina (quesos fermentados, vinos, etc.) (véase Tabla anexa), en pacientes MAO-inhibidos. La tiramina se forma en muchos alimentos y en el intestino por decarboxilación de la tirosina.

Los pacientes tratados con IMAOs deben ser informados de la lista de alimentos o productos ricos en tiramina, y que deben ser prohibidos en su dieta. En todo caso, se debe proceder con cautela pues algunos enfermos deprimidos han utilizado estas listas como fuente de agentes potenciales para el suicidio.

Estas crisis hipertensivas van precedidas de cefaleas pulsátiles (no tratar con analgésicos narcóticos, que aumentan la presión intracraneal), y dan lugar a veces a hemorragias intracraneales mortales.

Estos episodios hipertensivos también pueden ocurrir al asociar IMAOs con otras aminas simpaticomiméticas y con las primeras dosis de fármacos simpaticolíticos (reserpina y guanetidina).

Los IMAOs con mayor capacidad de dar lugar a estas reacciones adversas son la fenelzina y tranilcipromina, aunque todos son potencialmente peligrosos (Baldessarini, 1986).

El tratamiento de la crisis hipertensiva estará orientado a disminuir la presión arterial, con bloqueantes α -adrenérgicos de acción rápida (fentolamina 2 a 5 mgs vía venosa o clorpromazina vía intramuscular 50 a 100mg). La hiperpirexia si la hay, se combate con enfriamiento externo.

Los efectos cardiovasculares de esta interacción medicamentosa pueden agravarse por la presencia simultánea de procesos histológicos tales como: hipertensión arterial previa, arteriosclerosis con riesgo de accidente cerebrovascular, etc.; en estos procesos se evitará en todo caso, y en lo posible, el tratamiento con IMAOs.

Una interacción potencialmente peligrosa es la de IMAOs con antidepresivos heterocíclicos, con un cuadro de hiperpirexia, excitación cerebral, convulsiones, estados hipertensivos y coma.

SALES DE LITIO

Introducidas en psiquiatría en 1949 para el tratamiento de la manía, fueron definitivamente aceptadas en 1970. Todas las sales de litio tienen la misma acción farmacológica, pero la más útil en terapéutica es el carbonato de litio ya que el cloruro es higroscópico y otras sales como el citrato o el gluconato contienen menor cantidad de litio. Un miliequivalente de litio equivale a 6,9 mg y está contenido en 37 mg de carbonato de litio.

La indicación fundamental de las sales de litio es la fase maníaca de las psicosis maniaco-depresivas; también en la profilaxis de la depresión, discinesia tardía, estados agresivos, intoxicación por amfetaminas, y algunas formas distímicas y esquizofrenia.

Toxicidad y efectos secundarios

Las reacciones adversas producidas por sales de litio pueden ser dependientes de la dosis o independientes de ella.

Los efectos tóxicos *dependientes de la dosis* incluyen: *trastornos gastro-intestinales*: náuseas, vómitos, anorexia, diarrea, dolor abdominal, sabor metálico.

Trastornos neuromusculares: debilidad muscular, temblor fino de las manos que responde a β -bloqueantes (no a antiparkinsonianos).

Trastornos electrolíticos: poliuria, edemas.

Trastornos en SNC: ataxia, hiperactividad motora, disartria, afasia, confusión mental, movimientos coreoatéticos, somnolencia, hiperreflexia, crisis epilépticas, signos neurológicos en los nervios craneales, coma; esta sintomatología aparece más bien en la intoxicación aguda (niveles de litio 1,5 mEq/litro; intoxicación grave con 2 - 2,5 mEq/litro).

Otros efectos adversos: albuminuria, arritmias cardíacas, hipotensión.

Efectos tóxicos independientes de la dosis:

- *Leucocitosis reversible*.

- *Alteraciones tiroideas*: bocio difuso reversible con aumento de la captación tiroidea y disminución del yodo ligado a proteínas plasmáticas y de tiroxina libre; esto se debe a interferencia con la yodación de la tiroxina y por tanto con la síntesis de tiroxina.

- *Diabetes insípida nefrogénica*: polidipsia y poliuria. Esta poliuria a veces se da sólo al principio del tratamiento y luego desaparece. La poliuria de iniciación tardía requiere una evaluación de la función renal, reducción de la dosis o administración de un diurético tiazídico para contrarrestar la poliuria (De Paulo y col., 1981).

Este fenómeno parece deberse a inhibición de la acción de la ADH sobre la reabsorción renal de agua.

Alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono. Un aumento de glucógeno en el músculo esquelético e intensa depleción en el hígado.

Se han descrito efectos teratógenos en los animales de experimentación, por lo que debe evitarse, en lo posible, su administración en mujeres gestantes.

Al ser eliminado por la leche, los lactantes de madres tratadas con litio presentan letargia, disminución del reflejo de succión, cianosis y hepatomegalia (Velasco y Alvarez, 1988).

Como no existe un antídoto específico en la intoxicación por litio, el tratamiento será de mantenimiento de constantes: acelerar la excreción osmótica de litio con diuresis osmótica y solución intravenosa de bicarbonato sódico y en las intoxicaciones muy graves, diálisis renal; en todo caso la diálisis no facilita la recuperación rápida del paciente, ya que la toxicidad clínica no sólo está relacionada con elevados niveles plasmáticos, sino con la concentración intracelular del litio.

Interacciones farmacológicas

El litio es capaz de disminuir la respuesta presora a la noradrenalina y los efectos euforizantes de los estimulantes del SNC.

Se han registrado casos de aumento de toxicidad de las sales de litio cuando se asocia con haloperidol. (Tupin y Schuller, 1978).

La retención urinaria provocada por el efecto anticolinérgico de los antidepressivos tricíclicos puede ser especialmente molesta a causa de la diuresis inducida por el litio, cuando se asocian ambos tipos de fármacos.

Si bien no hay contraindicación absoluta entre las sales de litio y los fármacos psicótropos, se debe valorar siempre la posibilidad de aparición de signos de toxicidad en SNC, con esta asociación medicamentosa. (Mandel y col., 1980.)

BIBLIOGRAFIA

- BALDESARINI, R.J.: Las drogas en el tratamiento de los trastornos psiquiátricos. En Goodman y Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Ed. Med. Panamericana, 1986.
- BOJANOSKY, J., TOLLE, R.: Dihydroergotamin gegen die Kreslaufwirkungen der Tymolettika. *Dtsch. Med. Woche.* 99, 1.064, 1974.
- DAVIES, R.K., TUCKER, G.J., HARRROW, M., DETRE, T.P.: Confusional episodes and antidepressant medication. *Am. J. Psychiatric* 128, 1971.
- DEPAULO, J.R. JR., CORREA, E.I., SAPIR, D.G.: Renal toxicity of lithium and its implications. *Johns Hopkins Med. J.* 149, 15-21, 1981.
- FLOREZ, J. ARMIGO, J.A., MEDIAVILLA, A.: Fármacos antidepressivos y antimaníacos. En Farmacología Humana. Tomo 1. EUNSA, Pamplona, 1987.
- GOODWIN, F.K.: The impact of tricyclic antidepressant and lithium on the course of recurrent affective disorders. *McLean Hosp. J.* 8, 1-16, 1983.
- LANSKY, M.R., SELZER, J.: Priapism associated with trazodone therapy. *Case Report. J. Clin. Psychiatric* 45, 232, 1984.
- MANDEL, M.R., MADSEN, J., MILLER, A.L., BALDESARINI, R.J.: Intoxication associated with lithium and ECT. *Am. J. Psychiatric* 137, 1.107, 1980.
- MORSELLI, P.L.: Psychotropic drugs. In Drug Disposition during development. Spectrum Publications Inc. New York p. 431, 1977.
- ROTLATT, M.D.: Antidepressants and seizures. *Drug Intell. Clin. Pharm.* 16, 749, 1982.
- TUPIN, J.P., SCHULLER, A.B.: Lithium and Haloperidol incompatibility reviewed. *Psychiatr. J. Univ. Ottawa* 3-245, 1978.
- VANDER MERWE, T.J., SILVERSTONE, T., ANKIER, S.I. WARRINGTON, S.J., TURNER, P.A.: A doubled-blind non crossover placebo controlled study between group comparison of Trazodone and Amitriptyline on cardiovascular function in major depressive disorder. *Psychopathology* 17 Suppl. 2, 64-76, 1984.
- VELASCO MARTIN, A., ALVAREZ GONZALEZ, F.J.: Antidepressivos heterocíclicos. En Compendio de Psiconeurofarmacología. Ed. Diaz de Santos. Madrid, 1988.
- WHITE, K., SIMPSON, G.: Combined MAO-tricyclic antidepressant treatment; a reevaluation. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1, 264, 1981.