

ESPECTRO TERAPEUTICO DE LOS ANTIDEPRESIVOS

Gloria Cueva Vergara¹

La introducción en los últimos años de fármacos antidepresivos más seguros y mejor tolerados que los antidepresivos clásicos, como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o la venlafaxina y la mirtazapina, más recientemente, ha propiciado que estos fármacos, inicialmente autorizados para el tratamiento de la depresión, se hayan ensayado en otras enfermedades.

Se ha observado la eficacia de los antidepresivos en el trastorno de estrés postraumático, el trastorno disfórico premenstrual, el trastorno límite de la personalidad, la bulimia y el alcoholismo. Además, es muy probable que el espectro de eficacia se amplíe aún más a otras enfermedades mentales, diferentes a las que en la actualidad se están utilizando.

Palabras clave: *antidepresivos – inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (ISRS) – otros trastornos mentales*

The appearance of new antidepressants, safer and better tolerated than tricyclic antidepressants, like selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI), venlafaxine and mirtazapine, has given a reason to prove their efficacy in other illnesses.

Antidepressants have demonstrated their efficacy in posttraumatic stress disorder, premenstrual dysphoria, borderline personality disorder, bulimia, and alcoholism. Probably their efficacy spectrum become more extensive, including other mental disorders different to current indications.

Key words: *antidepressants – selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) – other mental disorders*

¹ Psiquiatra, Unidad de Epidemiología, Docencia e Investigación – Hospital Hermilio Valdizán

Los antidepresivos conforman un grupo heterogéneo de compuestos que comparten efectos terapéuticos, de los cuales el más importante es el tratamiento de la enfermedad depresiva mayor. Sin embargo, muchos de estos fármacos también son eficaces en el trastorno de pánico y trastorno de ansiedad generalizada, mientras un subgrupo es eficaz en el trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) y en otros trastornos.

Teniendo en cuenta su espectro terapéutico de acción y el patrón de efectos secundarios, los antidepresivos se clasificaron tradicionalmente en:

- a) inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)
- b) antidepresivos tricíclicos y antidepresivos cíclicos relacionados (amoxapina, maprotilina)
- c) inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO) y
- d) otros compuestos antidepresivos; aquí se incluyen agentes nuevos con distintos mecanismos de acción y perfil de efectos secundarios (bupropion, mirtazapina, nefazodona, reboxetina, trazodona y venlafaxina).

Aunque los antidepresivos tricíclicos (ADT) habían demostrado ya su eficacia en otros trastornos mentales, su utilización se veía limitada debido a problemas relacionados con su seguridad y tolerancia.

En los últimos años se ha logrado la aprobación de la Food and Drug Administration (FDA) y de la Agencia Española del Medicamento, en cuanto a nuevas indicaciones de los antidepresivos. La paroxetina se ha aprobado para su uso en fobia social, la venlafaxina para el trastorno de ansiedad generalizada y el bupropion en el tabaquismo. Además se espera la aprobación de antidepresivos para su uso en trastorno de estrés postraumático, trastorno disfórico premenstrual, trastorno límite de la personalidad, bulimia y alcoholismo.

MECANISMOS DE ACCION

Los mecanismos precisos de acción terapéutica de los antidepresivos siguen siendo desconocidos. Su interacción principal son los sistemas de neurotransmisores monoaminérgicos, especialmente la noradrenalina y la serotonina. Estos dos neurotransmisores se liberan por todo el cerebro desde neuronas situadas en el locus ceruleus (noradrenalina) y núcleos del rafe del mesencéfalo (serotonina). Estos dos neurotransmisores actúan sobre numerosos tipos de receptores en el cerebro y regulan así el nivel de alerta, atención, vigilancia, estado afectivo, procesamiento sensorial, apetito y otras funciones globales.

En el SNC, la transmisión serotoninérgica participa en numerosas funciones vitales: ciclo sueño-vigilia, regulación central de la temperatura, nocicepción, regulación neuroendocrina, control de la ingesta de alimentos y bebidas, control del vómito, memoria y aprendizaje, actividad motora, actividad sexual, control de la función cardiovascular y contracción muscular.

Las tres monoaminas, noradrenalina, serotonina y dopamina son eliminadas de la sinapsis después de su liberación mediante recaptación, realizada en su mayor parte por la neurona presináptica. Esta forma de terminar la acción está mediada por proteínas transportadoras específicas para la serotonina, noradrenalina y dopamina. Una vez lograda la recaptación, la noradrenalina, dopamina y serotonina son devueltas a las vesículas o bien catabolizadas por la enzima monoamino-oxidasa. Los antidepresivos cíclicos y la venlafaxina a dosis altas bloquean la recaptación de serotonina y noradrenalina en distinta medida y potencian así su acción. No se ha demostrado que los ISRS tengan efectos significativos sobre la recaptación de noradrenalina en el cerebro humano. Los IMAO pueden potenciar la acción de las aminas biógenas bloqueando su catabolismo dentro de la célula. Estas observaciones sugirieron en un

principio que los antidepresivos funcionan aumentando la transmisión serotoninérgica o noradrenérgica.

Sin embargo, la acción terapéutica real de los antidepresivos es el resultado de la lenta adaptación que tiene lugar en las neuronas en respuesta a estos cambios bioquímicos iniciales. Esto explicaría el tiempo que demora en mostrarse la eficacia antidepresiva, generalmente después de la segunda semana de administración del fármaco.

La mayor parte de los datos actuales orientan a que la diana final de los antidepresivos son los procesos de transducción de señales intracelulares. Diversos fármacos antidepresivos inducen una activación del adenosin monofosfato cíclico (AMPC) y de la proteincinasa A. Este aumento se traduce a su vez en una mayor expresión de un factor de transcripción, el CREB (*cyclic AMP response element-binding protein*), que interviene en la regulación de la expresión de diversos genes, entre los que destaca el BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*), factor neurotrófico cuyo papel en la supervivencia neuronal está ampliamente demostrado.

INDICACIONES

Como las neuronas noradrenérgicas y serotoninérgicas regulan muchas funciones cerebrales, algunos antidepresivos son eficaces no sólo en el tratamiento de trastornos afectivos, sino también en el tratamiento de trastornos de ansiedad, trastornos de la alimentación, TOC y síndrome de dolor crónico. Es probable que se descubran más indicaciones. Ciertamente, el término “antidepresivo” se ha quedado pequeño y puede suscitar preguntas por parte del paciente cuando se prescribe para otros trastornos distintos de la depresión.

Tabla 1 Indicaciones de los antidepresivos

<p>Eficaces</p> <ul style="list-style-type: none"> • Depresión mayor (unipolar) • Depresión bipolar • Profilaxis de las recurrencias de la depresión mayor (unipolar) • Trastorno por ataques de pánico • Fobia social • Depresión con síntomas psicóticos combinados con un antipsicótico • Bulimia • Dolor neuropático (tricíclicos) • Enuresis (la imipramina es el mejor estudiado) • Trastorno obsesivo-compulsivo (ISRS y clomipramina) • Depresión atípica (ISRS y los IMAO)
<p>Probablemente eficaces</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trastorno por déficit de atención con hiperactividad • Cataplejía secundaria a narcolepsia • Distimia • Trastorno de ansiedad generalizada • Trastornos afectivos orgánicos • Trastorno por estrés postraumático • Afecto pseudobulbar
<p>Posiblemente eficaces</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fobia escolar y ansiedad de separación • Trastornos de personalidad

Tabla 2 Indicación aprobada por la Agencia Española del Medicamento (Diciembre 2001)

Enfermedad/AD	Depresión	TOC	Trastorno de angustia	Fobia social	TAG	Bulimia	Tabaquismo
Fluvoxamina	+	+	-	-	-	-	-
Fluoxetina	+	+	-	-	-	+	-
Paroxetina	+	+	+	+	-	-	-
Sertralina	+	+	+	-	-	-	-
Citalopram	+	+	+	-	-	-	-
Venlafaxina	+	-	-	-	+	-	-
Mirtazapina	+	-	-	-	-	-	-
Bupropion	-	-	-	-	-	-	+

NUEVOS FARMACOS EN ANTIGUAS INDICACIONES

Aunque la eficacia de los antidepresivos clásicos era bien conocida en algunos trastornos de ansiedad, como el trastorno de angustia o el TOC, la búsqueda específica de su indicación no se había llevado a cabo, a excepción de la clomipramina en el TOC. La aparición de nuevos fármacos con un importante potencial económico ha permitido que se realicen ensayos clínicos específicos para el reconocimiento de esta indicación terapéutica, como se aprecia en la tabla 2.

Trastorno obsesivo-compulsivo

Dados los conocimientos teóricos previos sobre el papel del sistema serotoninérgico en el efecto antiobsesivo de la clomipramina, los ISRS se empezaron a utilizar con éxito en el TOC, incluso antes de disponer de los datos que confirmaban su eficacia. En la actualidad hay estudios con resultados positivos con cinco ISRS.

La fluvoxamina es el mejor valorado en el TOC por los psiquiatras norteamericanos. La fluoxetina ha demostrado ser un potente antiobsesivo en dosis de 40-60 mg/día, en estudios frente a placebo (Montgomery et al, 1993). La paroxetina también en dosis de 40- 60 mg/día era superior a placebo en el tratamiento de TOC, en 2 estudios de 12 semanas de duración (Steiner et al, 1994).

Con la sertralina se han efectuado varios estudios frente a placebo, en los que se ha demostrado su eficacia, pero no así una mayor eficacia de dosis altas frente a dosis bajas.

En el caso del citalopram disponemos de un estudio abierto, simple ciego, y de 2 estudios controlados que también confirman su eficacia en el TOC (Mundo et al, 1997; Pallanti et al, 1999; Montgomery et al, 2001).

Los datos que se han expuesto confirman la indicación y eficacia de los ISRS en el tratamiento del TOC; para la mayoría de los autores estos fármacos son el tratamiento de primera elección en esta alteración, pero no está claro cuál de

estos fármacos es el más indicado. Si bien en algunos estudios la clomipramina parece ser algo más eficaz, su perfil de efectos secundarios limita su utilidad. Por otra parte, sabemos que el efecto antiobsesivo de estos fármacos tiene un período de latencia en el inicio de la actividad terapéutica que puede prolongarse entre 10 y 12 semanas (Thoren et al, 1980; Volavka et al, 1985). En el TOC la dosis de ISRS recomendada es superior a la utilizada en el tratamiento de la depresión.

Trastorno de angustia

A pesar de que los antidepresivos tricíclicos (ADT) y las benzodiacepinas (BZD) habían demostrado su eficacia en el pánico-agorafobia una década antes de la aparición de los ISRS, en la actualidad la mayoría de los autores está de acuerdo en que el tratamiento de primera elección en los trastornos de angustia son los ISRS (Jobson et al, 1995). Estos han demostrado su efectividad al disminuir la frecuencia e intensidad de las crisis de angustia y al mejorar la ansiedad anticipatoria, los síntomas fóbicos y los síntomas depresivos asociados.

Boyer en 1995 comparó la eficacia en el trastorno de angustia de alprazolam, imipramina e ISRS en un metaanálisis donde se incluyeron los estudios aleatorizados, prospectivos, doble ciego y controlados con placebo, en más de 2,300 pacientes. Los tres fármacos son superiores a placebo, siendo los ISRS, según este estudio, más eficaces que la imipramina y el alprazolam.

La fluvoxamina, fluoxetina, paroxetina, sertralina y citalopram, han demostrado su eficacia en distintos ensayos clínicos. El mejor estudiado en el tratamiento del pánico-agorafobia es la fluvoxamina en dosis de 100-200 mg/día. Ha demostrado mayor eficacia que placebo, maprotilina, o ritanserina y similar eficacia a imipramina, clomipramina y biefaromina (Sheehan y Harnett-Sheehan, 1996). También ha demostrado mayor eficacia que la terapia cognitivo-conductual: en un estudio de 8 sema-

nas de duración, el 81% de los pacientes en tratamiento con fluvoxamina estaban libres de crisis frente al 53% de los que recibieron psicoterapia y el 29% de los que recibieron placebo (Black et al, 1993).

La paroxetina ha demostrado su eficacia en seis estudios controlados, siendo superior a placebo y con eficacia similar a la clomipramina y al alprazolam. Se dispone de datos sobre su eficacia a largo plazo y en prevención de recaídas frente a placebo, además de ser mejor tolerada que la clomipramina (Lecrubier et al, 1997). Recientemente se han presentado ensayos clínicos que demuestran mayor eficacia de la sertralina frente a placebo, con tolerancia similar a otros ISRS y a una dosis entre 50 y 200 mg/día (Baumel et al, 1996; Pohl et al, 1998). En un estudio doble ciego comparativo con clomipramina y controlado con placebo con 475 pacientes, se demuestra la eficacia del citalopram en dosis de 20-60 mg/día, superior al placebo y similar a clomipramina. En la actualidad hay datos sobre la eficacia de los fármacos de acción dual, como la venlafaxina, en el tratamiento del trastorno de angustia.

NUEVAS INDICACIONES DE LOS ANTIDEPRESIVOS

Trastorno de ansiedad generalizada (TAG)

Durante años se pensó que sólo las BZD y la buspirona eran eficaces en el tratamiento del TAG y que los antidepresivos podían incluso empeorar su evolución, ambas afirmaciones resultaron incorrectas. La venlafaxina fue aprobada por la FDA en 1999 para el tratamiento de este trastorno. Otros fármacos, como la imipramina o la paroxetina también han demostrado su eficacia. También se han comunicado datos preliminares sobre la utilidad de la mirtazapina.

Fobia social

La paroxetina en dosis de 20 a 50 mg/día es el único ISRS cuyo uso está indicado y el que mejor ha demostrado su eficacia en el tratamiento de la fobia social. Actualmente existen datos sobre la utilidad de otros ISRS como la fluvoxamina o la sertralina, aunque el resultado no es tan claro como el obtenido por la paroxetina. La venlafaxina parece ser especialmente útil en los pacientes con fobia social resistentes al tratamiento con ISRS y en la actualidad se están llevando a cabo los estudios necesarios para obtener su indicación en estos pacientes.

Trastorno de estrés postraumático

Uno de los mayores retos en el tratamiento del trastorno por estrés postraumático (TEPT) es el estudio de la eficacia de los antidepresivos. Se trata de un trastorno descrito inicialmente en los veteranos de la guerra de Vietnam y que se ha generalizado a cualquier acontecimiento estresante, según la cultura anglosajona. Su interés se ha visto potenciado de manera evidente tras los sucesos del 11 de septiembre del 2001, acaecidos en los Estados Unidos.

Aunque los datos sobre la eficacia de los antidepresivos en este trastorno son aún limitados, parecen apuntar a que los ISRS son los fármacos más eficaces en la mejoría de los síntomas asociados a él. La sertralina ha sido el primer fármaco aprobado por la FDA para su utilización en el tratamiento del TEPT. Con la paroxetina se dispone de datos sobre su eficacia en estudios abiertos y en estudios controlados. Otros ISRS como la fluoxetina o la fluvoxamina también han demostrado su eficacia en estudios abiertos y existe información sobre la posible utilidad de los antidepresivos más recientes, como la venlafaxina, nefazodona o mirtazapina, en pacientes con antecedentes de mala respuesta a los ISRS.

Tabaquismo

El bupropion, fármaco con acción dopami-

nérgica y en menor grado noradrenérgica, se desarrolló inicialmente como antidepresivo y posteriormente ha demostrado su eficacia en el tratamiento de la dependencia a la nicotina. Actualmente es la única sustancia no nicotínica aprobada por la FDA y la Agencia Española del Medicamento para su uso en la deshabituación del tabaco. Su utilidad está apoyada por un ensayo clínico controlado con placebo, realizado con 893 fumadores, en el que bupropion solo o acompañado con parches de nicotina obtuvo mejores resultados que el grupo que recibió tratamiento con placebo o el que recibió sólo parches de nicotina. Otros ISRS no han conseguido demostrar su eficacia en pacientes no depresivos, dependientes de la nicotina.

Trastornos de la conducta alimentaria

Dada la gran comorbilidad de los trastornos de la conducta alimentaria (TCA) con depresión, ansiedad y TOC, la utilización de estos fármacos en los pacientes con estos trastornos es habitual. Algunos autores opinan que la utilidad de estos fármacos se debe a su efecto sobre la enfermedad comórbida, mientras que otros piensan que los antidepresivos tienen un efecto terapéutico directo en los TCA.

Los resultados sobre la utilidad de los ISRS en la anorexia nerviosa han sido bastante decepcionantes. Sin embargo, los resultados de estos fármacos, y en concreto de la fluoxetina, en la bulimia nerviosa han permitido que la FDA y la Agencia Española del Medicamento aprobara su indicación basándose en los resultados de dos ensayos clínicos en los que mostró ser superior a placebo en el control de la sintomatología bulímica. También la fluvoxamina y la sertralina han mostrado cierta eficacia, aunque no tan contrastada como la fluoxetina. Los antidepresivos mejoran la frecuencia de atracones, los vómitos y otras formas de purga, así como la actitud hacia la comida. La fluoxetina demostró ser más eficaz a dosis de 60 mg/ día que a la de 20 mg/día, que a su vez resultó superior al placebo. Estos datos y la experiencia clíni-

ca sugieren la necesidad de emplear dosis más altas de ISRS en bulimia, siendo mejor tolerados que los tricíclicos a mayores dosis, por lo que se han convertido en los fármacos de primera elección para la bulimia.

Trastorno disfórico premenstrual

El trastorno disfórico premenstrual presenta características comunes a los trastornos depresivos y ansiosos y por ello se han utilizado para su tratamiento fármacos como los ADT o las sales de litio. En la última década, la mayoría de estudios se han realizado con ISRS, siendo la fluoxetina en dosis de 20 a 60 mg/día la que tiene la aprobación de la Agencia Inglesa del Medicamento. En estudios no controlados, a mediano y largo plazo, se ha demostrado que un porcentaje importante de las pacientes se seguía beneficiando del tratamiento con fluoxetina tras 2 años de seguimiento. Otros ISRS, como la sertralina, paroxetina o fluvoxamina, también han obtenido resultados positivos en el trastorno disfórico premenstrual. Una estrategia atractiva, si se demuestra su eficacia, es la posible utilidad de la sertralina administrada en forma intermitente, sólo durante la fase lútea.

Trastorno por déficit de atención con hiperactividad

Este trastorno comienza en la infancia con síntomas tales como impulsividad, hiperactividad y dificultad para prestar atención. Aunque el tratamiento más frecuente consiste en psicoestimulantes, el bupropion ha demostrado ser útil. La imipramina y la desipramina han demostrado ser útiles para tratar los trastornos cognitivos y conductuales asociados a este trastorno, a dosis de 2-5 mg/kg/día; la desventaja de los ADT es su mayor toxicidad (efectos cardíacos y anticolinérgicos; con reporte de algunos casos de muerte súbita inexplicable en niños). Los ISRS también han demostrado ser útiles en este trastorno, por las altas tasas de trastorno afectivo y de ansiedad concomitantes.

Síndromes de dolor crónico

Los ADT han demostrado ser eficaces en distintos síndromes de dolor crónico y a menudo en dosis menores que las utilizadas en depresión.

En clínica se utilizan ADT en el tratamiento de dolor neuropático (p.ej. neuropatía diabética, neuralgia postherpética y neuralgia del trigémino). Ocasionalmente han resultado eficaces en cefalea tensional, dolor lumbar y otros trastornos. Los antidepresivos más prescritos son la amitriptilina y la imipramina, de los nuevos suscitan interés la nefazodona y la mirtazapina.

POSIBLES INDICACIONES FUTURAS

El mecanismo de acción de estos fármacos y los datos clínicos disponibles en la actualidad permiten prever futuras indicaciones como los trastornos de la personalidad, el alcoholismo, los trastornos adaptativos u otros síndromes, como la fibromialgia y la fatiga crónica. En muchos de estos casos los antidepresivos se utilizan ya en la práctica cotidiana.

En los pacientes con trastorno límite de la personalidad los fármacos serotoninérgicos han demostrado ser útiles en muchos de sus síntomas característicos, como la impulsividad, la agresividad o las conductas autodestructivas. Los estudios abiertos realizados con fluoxetina y sertralina y los controlados con placebo realizados con fluoxetina han demostrado su eficacia en estos pacientes. También se ha propuesto la venlafaxina para el tratamiento de pacientes con mala respuesta previa a los ISRS. La utilidad de la fluoxetina o la sertralina en pacientes alcohólicos o en abstinencia con sintomatología depresiva está claramente demostrada. La eficacia de los antidepresivos en síndromes como la fatiga crónica o la fibromialgia aún no está bien estudiada, pero dada la estrecha relación de ambas enfermedades con los trastornos afectivos o los trastornos de ansiedad, es muy posible que tengan utilidad clínica (Gruber et al, 1996; Goodnick et al, 1999).

CONCLUSIONES

Durante los últimos tiempos se ha notado un efecto evidente de los antidepresivos, especialmente los de última generación, en el aumento de tolerancia al estrés, motivo por el que se ha generalizado su uso en problemas adaptativos agudos y crónicos. Algunos estudios parecen indicar la posibilidad de que tales fármacos puedan modificar rasgos estables de la personalidad o esquemas cognitivos que mejoren la capacidad de adaptación de estos individuos “no enfermos” ante los estresores de la vida diaria (Andrews et al, 1998).

Nuestra capacidad de adaptación frente a las situaciones difíciles requiere de un mayor estudio a nivel neurobiológico, sociológico y fármaco económico, ya que el consumo actual de estos fármacos se encuentra en ascenso. Para muchos enfermos sin prescripción, se tornan imprescindibles y para muchas personas “no enfermas”, una ayuda inestimable para enfrentar sus problemas cotidianos, convirtiéndose así en el “fármaco de la felicidad”, o lo que es más exacto, fármacos que ayudan ante el sufrimiento, proporcionando así una mejor calidad de vida.

REFERENCIAS

- Andrews, W., Parker, G., Barrett, E. (1998). The SSRI antidepressants. Exploring their “other” possible properties. *J Affect Disord*, 49: 141-4.
- APA (2001). To issue new practice guideline on treating patients with borderline personality disorder. *Psychiatr Serv*, 52:1267.
- Arana, G.W. (2002). *Drogas Psiquiátricas*. Ed. Marbán, 70-95.
- Ballenger, J.C., Wheadon, D.C., Steiner, M., Bushnell, W. (1998). Double-blind, fixed-dose, placebo-controlled study of paroxetine in the treatment of panic disorder. *Am J Psychiatry*, 155:36-42.
- Black, D.W. (1993). A comparison of fluvoxamine, cognitive therapy, and placebo in the treatment of panic disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 50:44-50.
- Davidson, J.R. (1999). Efficacy, safety, and tolerability on venlafaxine extended release and buspirone in outpatients with generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry*, 60: 528.
- Duman, R.S. (1997). A molecular and cellular theory of depression. *Arch Gen Psychiatry*, 54: 597-606.
- Gelenberg, A.J. (2000). Efficacy of venlafaxine extended-release capsules in non depressed outpatients with generalized anxiety disorder. *JAMA*, 283: 3082-8.
- Goodnick, P.J. (1996). Treatment of chronic fatigue syndrome with venlafaxine. *Am J Psychiatry*, 153: 294.
- Gruber, A. J. (1996). The management of treatment-resistant depression in disorders on the interface of psychiatry and medicine. Fibromyalgia, chronic fatigue syndrome, migraine, irritable bowel syndrome, atypical facial pain, and premenstrual dysphoric disorder. *Psychiatr Clin North Am*, 19: 351-69.
- Kelsey, J.E. (1995). Venlafaxine in social phobia. *Psychopharmacol Bull*, 31: 767-71.
- Koponen, H. (1997) Citalopram in the treatment of obsessive-compulsive disorder: an open pilot study. *Acta Psychiatr Scand.*, 96: 343-6.
- Mundo, E. (1997). Efficacy of fluvoxamine, paroxetine, and citalopram in the treatment of obsessive-compulsive disorder: a single-blind study. *J Clin Psychopharmacol.*, 17: 267-71
- Pallanti, S. (1999). Citalopram for treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *Eur Psychiatry*, 14: 101-6
- Papp, L.A. (1998). Low dose venlafaxine treatment in panic disorder. *Psychopharmacol Bull.*, 34: 207-9
- Pohl, R.B. (1998). Sertraline in the treatment of panic disorder: A double-blind multicenter trial. *Am J Psychiatry*, 155: 1189-95.
- Practice guideline for the treatment of patients with panic disorder. (1998). Work Group on Panic Disorder. American Psychiatric Association. *Am J Psychiatry*, 155: 1-34
- Schatzberg, A.F. (2000). New indications for antidepressants. *J Clin Psychiatry*, 61 (Suppl 11): 9-17
- Steiner, M. 1995). Fluoxetine in the treatment of premenstrual dysphoria. Canadian Fluoxetine/Premenstrual Dysphoria Collaborative Study Group. *N Engl J Med.*, 332: 1529-34
- Vallejo, R.J. (2002). *Update Psiquiatría*. Ed. Masson.
- Walsh, B.T. (1995). Pharmacotherapy of bulimia nervosa and binge eating disorder. *Addict Behav.*, 20: 757-64.
- Young, S.A. (1998). Treatment of premenstrual dysphoric disorder with sertraline during the luteal phase: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *J Clin Psychiatry*, 59: 76-80.