

Opciones farmacoterapéuticas en el tratamiento de la depresión y ansiedad comórbidas

Dr. Mark H. Pollack y Patricia C. Marzol

RESUMEN

Aunque la ansiedad y los trastornos depresivos se consideran como trastornos separados en la *Manual de Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales*, Cuarta Edición (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, Fourth Edition [DSM-IV]) estos frecuentemente coexisten. Pueden expresarse fenotípicamente como comorbilidades o como la entidad provisional del trastorno de ansiedad-depresión mixto. Los pacientes que sufren tanto ansiedad como depresión, son más sintomáticos, utilizan más los recursos de atención a la salud, y tienen un pronóstico peor que aquellos con sólo un trastorno. Debido a que los síntomas de ambos trastornos a menudo se traslapan, el reconocimiento y el tratamiento de estos pacientes presentan desafíos para los médicos. La administración de un tratamiento eficaz que comprenda ambos efectos, el ansiolítico y el antidepresivo, puede reducir el sufrimiento y la incapacidad del paciente, así como la utilización adecuada de los servicios médicos. Los medicamentos como los antidepresivos tricíclicos, los inhibidores selectivos de la recaptura de la serotonina, la nefazodona, la venlafaxina XR (de lenta liberación) y la mirtazapina, son muy eficaces en el tratamiento de la depresión y la ansiedad comórbidas. Estos novedosos agentes ahora representan los tratamientos farmacoterapéuticos de opción en estas condiciones de comorbilidad.

Opções farmacoterápicas no tratamento da depressão e ansiedade comórbidas

RESUMO

Os transtornos do humor e de ansiedade frequentemente coexistem, apesar de estarem catalogados como entidades distintas no *Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais*, 4ª edição (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, Fourth Edition [DSM-IV]). Fenotípicamente, podem ser expressos como comorbidades ou como a entidade provisória, transtorno misto de ansiedade-depressão. Os pacientes com ansiedade e depressão são mais sintomáticos, usam mais recursos de assistência médica e têm pior prognóstico que aqueles com um único transtorno. O reconhecimento e o tratamento desses pacientes constitui um desafio aos médicos porque estes dois transtornos frequentemente se sobrepõem. A administração de tratamentos eficazes, que tenham tanto efeitos ansiolíticos como antidepressivos, pode reduzir o sofrimento e a incapacidade apresentada pelos pacientes, assim como diminuir a utilização inadequada de serviços médicos. Medicamentos como os antidepressivos tricíclicos, os inibidores seletivos de recaptura da serotonina, a nefazodona, venlafaxina XR (liberação prolongada) e a mirtazapina, são muito eficazes para o tratamento da depressão e ansiedade comórbidas. Estes novos agentes representam atualmente os tratamentos farmacoterápicos de escolha para os quadros comórbidos.

Pharmacotherapeutic options in the treatment of comorbid depression and anxiety

ABSTRACT

Although anxiety and mood disorders are listed as separate disorders in the *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, Fourth Edition, (DSM-IV) they frequently coexist. They may be expressed phenotypically as comorbidities or as the provisional entity mixed anxiety-depressive disorder. Patients with both anxiety and depression are more symptomatic, use more healthcare resources, and have a worse prognosis than those with a single disorder. Recognizing and treating these patients are challenges for physicians because the symptoms of the two disorders often overlap. Administration of effective treatment, comprising both anxiolytic and antidepressant effects, can reduce patient distress and disability, as well as inappropriate utilization of medical services. Medications such as tricyclic antidepressants, selective serotonin reuptake inhibitors, nefazodone, venlafaxine XR (extended release) and mirtazapine, are highly effective in treating comorbid depression and anxiety. These newer agents now represent the pharmacotherapeutic treatments of choice for the comorbid conditions.

Introducción

Históricamente, la ansiedad y la depresión se han considerado enfermedades aisladas y, respectivamente, habían sido tratadas con ansiolíticos o antidepresivos. Sin embargo, ambos trastornos comparten síntomas que

pueden complicar el diagnóstico diferencial y el tratamiento. En una revisión de 10 estudios de pacientes con ansiedad y 7 estudios de pacientes con depresión, Wetzler and Katz¹ informaron que estos trastornos coexistían en, aproximadamente, el 50% de los

pacientes. Clínicamente, es común que el paciente con un diagnóstico primario de depresión muestre síntomas de ansiedad o que un paciente con ansiedad experimente síntomas de depresión. La traslapación entre estas dos entidades se ha explicado de varios

El Dr. Pollack es Director del Programa de Trastornos de Ansiedad del Hospital General de Massachusetts en Boston, MA. El Dr. Pollack también es profesor asociado de psiquiatría y Ms. Marzol es coordinadora del Departamento de Psiquiatría de la Escuela de Medicina de Harvard, también en Boston.

Los laboratorios Wyeth-Ayerst otorgaron un apoyo educacional no restringido para la elaboración de este artículo.

modos: la depresión y la ansiedad podrían ser entidades distintas, podrían coexistir, o podrían ser un trastorno separado y mixto con síntomas que se encuentran por debajo del umbral de diagnóstico en cada trastorno por separado. La naturaleza precisa de la yuxtaposición entre la depresión y la ansiedad permanece en controversia. Dependiendo de la población estudiada, las evidencias genética, neurobiológica y farmacológica aportan resultados conflictivos, donde algunos estudios sugieren que estas condiciones se encuentran íntimamente relacionadas y otros enfatizan una naturaleza discreta. Para propósitos de diagnóstico, los trastornos de depresión y ansiedad se clasifican como entidades distintas, aunque frecuentemente comórbidas, en el *Manual de Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales*, Cuarta Edición, revisión de texto (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders [DSM-IV-TR]).² Se incluye al trastorno mixto de depresión-ansiedad (TMDA) como una categoría provisional en el *DSM-IV-TR*. A pesar de la base teórica de la variedad de presentaciones de estos trastornos, hay una yuxtaposición sustancial en su farmacoterapia.

Este artículo trata de criterios básicos de diagnóstico y las consideraciones del diagnóstico diferencial y epidemiológico de la ansiedad que pudieran coexistir en los pacientes deprimidos. También describe los perfiles farmacológicos de los principales agentes utilizados en el tratamiento de pacientes depresivos con ansiedad concomitante.

Trastornos de la ansiedad

La *ansiedad* se define como una sensación subjetiva de inquietud, terror o malos presagios. Después de los trastornos por abuso de sustancias, los trastornos de la ansiedad son el tipo de trastornos psiquiátricos más frecuentes en la población general. Según los resultados de la Encuesta Nacional de Comorbilidad, (ENC) (National Comorbidity Survey,³ el 24.9% de los que respondieron tenían un historial biográfico con el trastorno de la ansiedad. Los trastornos principales de la ansiedad incluyen el trastorno de pánico, el trastorno de ansiedad generalizada (TAG), trastornos fóbicos, trastornos de tensión y presión (agudos y postraumáticos), y el trastorno obsesivo-compulsivo (TOC). Esta sección examinará el trastorno de pánico y el

TAG, como un preámbulo para una discusión de los trastornos depresivos y de ansiedad comórbidos.

Trastorno de pánico

El trastorno de pánico fue reportado en un 3.5% de los participantes del ENC.³ Los pacientes con trastorno de pánico tienen episodios recurrentes y, al menos al principio, episodios agudos impredecibles de miedo intenso e inquietud, típicamente con duración menor a una hora. Estos episodios se acompañaron por un espectro de manifestaciones físicas, incluyendo taquicardia, diaforesis, disnea, malestar en el pecho, mareos, parestesias, molestias gastrointestinales y sentimientos de fatalidad. Aunque la frecuencia de los episodios varía, por lo general los pacientes con trastorno de pánico constantemente están preocupados por la posibilidad de episodios adicionales (ansiedad anticipada.) Algunos pacientes pueden mostrar conducta evasiva, intentando así la prevención de episodios posteriores. Es común la agorafobia.⁴

Trastorno de ansiedad generalizado

El 5.1% de los participantes según informe del ENC,³ manifestaron el TAG. El TAG se manifiesta como ansiedad excesiva o una preocupación irreal acerca de los eventos o sucesos en la vida (o ambos), persistiendo a lo largo de al menos 6 meses. Aunque usualmente los pacientes con esta condición no experimentan el grado de sobre actividad autonómica observado en ataques de pánico, habitualmente se preocupan y a menudo experimentan estimulación autonómica, tensión muscular, una sensación de tensión nerviosa e insomnio.² La depresión comórbida es común en los pacientes afectados.

Otros trastornos de la ansiedad

Las fobias son el tipo más común de trastornos de la ansiedad. En el informe del ENC,³ la fobia sencilla y la fobia social (trastorno de ansiedad social) de los individuos entrevistados, fue respectivamente de 11.3% y 13.3%. Los pacientes con trastornos fóbicos experimentan un temor excesivo y persistente de objetos o situaciones específicas. Este temor causa sufrimiento y a veces conduce hacia conductas evasivas discapacitantes.⁴ Por ejemplo, algunos pacientes con fobia social se aíslan socialmente o no pueden trabajar. A veces un estímulo fóbico precipita un episodio de pánico.

Los pacientes pueden desarrollar ansiedad significativa después de un evento que ha puesto en peligro su vida, ya sea agudamente (por ejemplo, el trastorno de tensión y presión aguda) o más persistentemente (por ejemplo, el trastorno de tensión y presión post-traumático [TTPT]). En estos trastornos los síntomas pueden incluir sentimientos de falta de interés, entumecimiento y despersonalización. También puede desarrollarse la conducta de evasión y la falta de respuesta emocional.⁴ Aunque algunos pacientes sean incapaces de recordar algunos aspectos específicos del incidente traumático, reviven persistentemente el trauma en forma de recuerdos repentinos disparados por eventos o situaciones que recuerdan al evento original.

Los TOC se caracterizan por pensamientos intrusos y obsesivos, y por actos compulsivos impidiendo el funcionamiento normal.⁴ Los pacientes se ven comprometidos a realizar actividades repetitivas, tales como lavarse las manos, contar y revisar sus acciones (por ejemplo, revisar que la puerta esté bien cerrada.) Esta repetición de actividades es causa de angustia, ocupa por lo menos una hora al día y puede resultar en una discapacidad significativa.

La ansiedad crónica en el paciente deprimido

La depresión abarca varios trastornos anímicos, incluyendo el trastorno depresivo mayor (TDM), el trastorno distímico, la depresión asociada con una enfermedad médica, y otros trastornos depresivos no especificados. Las enfermedades depresivas son comunes: el ENC³ informa que un 10.3% de pacientes de depresión mayor y 2.5% de distimia prevalecen durante un año, y un 17.1% y 6.4%, respectivamente, prevalecen de por vida.

De acuerdo con las definiciones de la *DSM-IV-TR*, las manifestaciones del TDM, incluyen ya sea el ánimo deprimido o la pérdida de placer por lo menos durante dos semanas seguidas, y ocurren en conjunción con cambios del apetito o de peso, cambios en los hábitos de sueño, agitación psicomotora o retrogresión, fatiga, sentimientos de inutilidad o culpa excesiva, dificultad para concentrarse y/o pensamientos suicidas.² La distimia se refiere a un estado de ánimo con depresión crónica que dura la mayor parte del día, casi diariamente, y por lo menos durante 2 años.²

Como ya se ha mencionado, por lo común los síntomas de la ansiedad y de la depresión se yuxtaponen. Los síntomas compartidos incluyen la disforia, intemperación del sueño, trastornos del apetito, fatiga, irritabilidad, sensibilidad excesiva a la crítica, autoconciencia y sentimientos de rechazo.⁵ Aunque a veces el trastorno primario se puede diagnosticar basándose en el curso temporal o por los síntomas particulares (por ejemplo, estado de ánimo deprimido, agorafobia), la presentación comórbida a menudo puede resultar difícil de desentrañar en la práctica clínica. Afortunadamente, los nuevos agentes terapéuticos de amplio espectro tratan efectivamente ambos síntomas, la ansiedad y la depresión, y hacen menos crítica su distinción en la práctica.

El trastorno mixto de depresión-ansiedad

El TMDA es una condición crónica típica que abarca síntomas psicológicos y autonómicos tanto de ansiedad como de depresión. Esto puede suceder independientemente de los eventos de tensión y presión en la vida, pero puede exacerbarse por factores psicosociales;⁶ sin embargo, a diferencia de la ansiedad y depresión comórbidas, las manifestaciones clínicas de la TMDA no se califican como un TDM, distimia, o un trastorno de ansiedad específico. Aunque el TMDA se incluye solamente como entidad provisional en el *DSM-IV-TR* (Tabla 1),² se le ha asignado una clave específica para pacientes atendidos en unidades de atención primaria y según la *Clasificación Internacional de Enfermedades y Problemas de Salud Relacionados*, Décima Edición (*International Classification of Diseases and Related Health Problems, Tenth Edition*). La mezcla de síntomas puede ser confusa para el médico, quien, al no estar al tanto de la entidad mixta, infructuosamente puede diagnosticar al paciente ya sea como con ansiedad o depresión. Los pacientes con este trastorno manifiestan un impedimento funcional significativo, muestran síntomas somáticos de larga duración y sin explicación, corren el riesgo de adquirir trastornos psiquiátricos más graves y, utilizan una cantidad considerable de recursos médicos no psiquiátricos.⁷

En una prueba de campo,⁸ según el *DSM-IV*, los investigadores determinaron que los pacientes que cumplen el criterio de TMDA, eran al menos igual

de frecuentes que los pacientes con trastornos anímicos y de ansiedad previamente establecidos. Los investigadores concluyeron que el TMDA estaba asociado a un impedimento y sufrimiento significativo⁸ y era muy frecuente en la práctica de atención primaria. En un análisis⁹ que utilizó un diseño de muestra en dos etapas de 796 visitas consecutivas a una clínica de atención primaria, el 12.8% de los pacientes cumplían el criterio del TMDA.

Depresión y ansiedad comórbidas

En el ENC¹⁰ se informó que el 58% de los que respondieron con depresión mayor, también tenían manifestaciones del trastorno de ansiedad, incluyendo a 24.3% pacientes con fobia sencilla, 27.1% con fobia social, 17.2% con TAG, o 9.9% con el trastorno de pánico. Los pacientes con depresión y ansiedad comórbidas tienden a mostrar impedimentos psicológicos y sociales más graves y experimentan más quejas somáticas y ansiedad que aquellos sin comorbilidades. Consecuentemente, los pacientes con comorbilidad pueden utilizar los recursos de cuidados de salud desproporcionadamente.¹¹ Los indicadores del riesgo creciente de suicidio en pacientes con depresión comórbida son: ansiedad psíquica grave, episodios de pánico y agitación.¹² Por ejemplo, la incidencia de suicidio en los pacientes con trastorno de pánico es de un 7% o con depresión de

un 7.9%, y casi se triplica al 19.5% cuando estas condiciones coexisten.¹³

El manejo farmacológico de la ansiedad en pacientes deprimidos

El objetivo final del tratamiento es la remisión completa de la ansiedad y la depresión. La revisión presente enfoca en las terapias farmacológicas, aunque ha habido otras formas de intervención psicosocial estructurada que han sido efectivas en los trastornos de la depresión y la ansiedad, como la cognoscitiva y la conductual. Generalmente, el tratamiento de la depresión y ansiedad comórbidas debe iniciarse con el antidepresivo que sea efectivo para el tratamiento de los síntomas de ambos trastornos. En ausencia de información definitiva sobre esta cuestión, la terapia debe continuarse por lo menos por un año después de haberse alcanzado la remisión de los síntomas y antes de considerar la suspensión del medicamento. Los agentes que se pueden tomar en cuenta para usarse en pacientes con ansiedad y depresión comórbidas incluyen las benzodiazepinas, buspirona, los antidepresivos tricíclicos (ATC), inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO) y los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS.) También deben tomarse en cuenta los antidepresivos más novedosos incluyendo la nefazodona, a la venlafaxina de lenta lib-

Tabla 1.
DSM-IV-TR criterio para la categoría provisional del trastorno de depresión-ansiedad mixto

- Estado de ánimo disfórico, persistente o recurrente que dure al menos un mes
- Cuatro (o más) de los siguientes síntomas se presentan al mismo tiempo:
 - Dificultad para concentrarse o la mente "en blanco"
 - Trastornos del sueño (por ejemplo, dificultad para conciliar el sueño o quedarse dormido, o sueño sin descanso y no satisfactorio)
 - Fatiga o falta de energía
 - Irritabilidad
 - Preocupación
 - Facilidad para el llanto
 - Hipervigilancia
 - Anticipación de lo peor
 - Falta de esperanza (por ejemplo, amplio pesimismo sobre el futuro)
 - Baja auto estima o sentimientos de no valer nada
- Los síntomas causan sufrimiento o impedimento social, laboral o de otras áreas importantes de funcionamiento y son clínicamente significativos
- Los síntomas no son el resultado directo de los efectos fisiológicos de alguna sustancia, (por ejemplo, una drogadicción o medicamento) o una condición médica general
- Todo lo siguiente:
 - No se ha cumplido el criterio de un trastorno mayor depresivo, trastorno disfórico, trastorno de pánico, o el trastorno de ansiedad generalizado
 - Actualmente no se cumple el criterio para cualquier otro trastorno de ansiedad o anímico (incluyendo a la ansiedad o trastorno del estado de ánimo disminuyendo parcialmente)
 - Los síntomas no se han podido explicar por ningún otro trastorno mental

DSM-IV-TR=Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision. Adaptado con el permiso del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*.²

Pollack MH, Marzol PC. *Psiquiatría y Salud Integral*. Vol. 1, Num 2. 2001.

eración (XR) y mirtazapina.¹⁴⁻²⁰

Benzodiazepinas

Las benzodiazepinas funcionan a través del complejo receptor de benzodiazepina del ácido γ aminobutírico. Existen ya muchas benzodiazepinas disponibles para el tratamiento de la ansiedad. Todas las benzodiazepinas son efectivas para la ansiedad generalizada. Aunque las benzodiazepinas de alta potencia (por ejemplo, el alprazolam y clonazepam) se consideraban efectivos únicamente para el trastorno de pánico, tal parece que ahora todos los agentes con dosis equivalentes pueden ser efectivos para esta condición.²¹ Generalmente, las benzodiazepinas se toleran bien, actúan rápidamente y se pueden usar de acuerdo a su necesidad en la ansiedad situacional. No obstante, su uso puede estar asociado con algunos efectos secundarios, incluyendo la sedación, ataxia, e impedimento psicomotor. El uso crónico está asociado con la dependencia física y puede darse el síndrome de abstinencia si se interrumpe abruptamente. Además, las personas con tendencia al abuso pueden hacer mal uso de estas drogas.

Las benzodiazepinas como terapia única no son eficaces en el tratamiento de los síntomas de la depresión y pueden ocasionar o agravar el sufrimiento afectivo. En un estudio²² de 46 pacientes a los cuales se les dio alprazolam para trastornos de pánico, 15 pacientes (33%) desarrollaron síntomas consecuentes con la depresión mayor, aunque los síntomas de pánico sí mostraron remisión. Puesto que el efecto de los antidepresivos puede tomar varias semanas en hacerse clínicamente aparente, las benzodiazepinas se pueden administrar para aliviar la ansiedad y mejorar el tratamiento en los pacientes con ansiedad y depresión comórbidas, y mientras se espera que el antidepresivo inicie su efecto. Las pautas clínicas recientes recomiendan que no se usen las benzodiazepinas solas en el tratamiento de pacientes con TMDA.

Para disminuir los síntomas de abstinencia o de recaída, la terapia con benzodiazepina puede interrumpirse en algunos pacientes reduciendo la dosis gradualmente una vez que se ha desarrollado la respuesta al antidepresivo. No obstante, algunos pacientes se benefician con un tratamiento combinado duradero.²³

Buspirona

La buspirona, que se desarrolló inicialmente como agente antipsicótico con actividad antidopaminérgica débil, es un agonista parcial de los receptores de serotonina del tipo 5-HT_{1A}. Está indicada para el tratamiento de pacientes con ansiedad, habiendo demostrado eficiencia en pacientes con diagnóstico cercano al TAG. Aunque la dosis recomendada es de 30 mg/día (en dosis divididas),²⁴ a veces en la práctica clínica se requieren dosis elevadas. La buspirona no es efectiva en episodios de pánico y, aparentemente, queda reducida su eficacia en pacientes previamente tratados con benzodiazepinas. La buspirona puede tener efectos antidepresivos en dosis de 60 mg/día, que son superiores a las que se recetan comúnmente para la ansiedad. Sin embargo, este uso requiere más estudios.²⁵ Los efectos secundarios de la buspirona (dolor de cabeza, náusea y, particularmente, el mareo) pueden acentuarse más con dosis elevadas.

Los antidepresivos

Se ha pensado que los antidepresivos ejercen sus efectos neuropsiquiátricos, al menos parcialmente, alterando los niveles de norepinefrina, serotonina o dopamina en la sinapsis. Por muchos años, los únicos antidepresivos disponibles eran los ATC y los IMAO. Aunque estos agentes psicoactivos son efectivos, el perfil de efectos secundarios, toxicidad por sobredosis y las interacciones entre drogas limitan su utilidad clínica.

Sin embargo, desde mediados de los años 1980, han aparecido varios agentes nuevos. Entre estos se encuentran los cinco ISRS (citalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina y sertralina), la nefazodona, el inhibidor de recaptura de serotonina-norepinefrina venlafaxina XR y la mirtazapina. Generalmente, estos agentes nuevos tienen una eficacia comparable a la de los agentes anteriores y un perfil de mayor tolerancia hacia los efectos secundarios, lo que redundará en un mejor tratamiento para el paciente.

Los antidepresivos tricíclicos

Los ATC disponibles se enumeran en la Tabla 2.^{15,24,26} Aunque son efectivos en el tratamiento de pacientes depresivos con TAG, TTPT, o trastorno del pánico, los ATC no son efectivos contra fobias sociales y sencillas ni contra el TOC,

exceptuando a la clomipramina.^{27,28}

Las aminas secundarias (por ejemplo, nortriptilina y desipramina) producen menos efectos anticolinérgicos, hipotensión ortostática y sedantes que las aminas terciarias (por ejemplo, imipramina y amitriptilina).²⁹ No obstante, los efectos secundarios siguen siendo un problema con los ATC. Los efectos secundarios incluyen efectos anticolinérgicos, tales como sequedad de la boca, constipación y visión borrosa, efecto sedante, aumento de peso y disfunción sexual. Aunque los agentes sedantes a veces se recetan con la intención de mejorar los síntomas de la ansiedad, durante el día pueden resultar problemáticos con el tiempo e interferir con el funcionamiento y el cumplimiento del tratamiento del paciente. La hipotensión ortostática y los defectos de la conducción cardíaca son particularmente preocupantes en los pacientes de edad porque pueden conducir a caídas, fracturas, síncope, arritmias y muerte súbita. El nerviosismo, ansiedad, e insomnio se pueden presentar al inicio de la terapia de los ATC,²⁷ particularmente en pacientes ansiosos. Consecuentemente, el tratamiento con ATC debe iniciarse con bajas dosis en pacientes con ansiedad y depresión comórbidas. Sin embargo, los ATC tienen un índice terapéutico limitado y la sobredosis podría ser mortal. Por ejemplo, la ingestión de amitriptilina o imipramina en dosis de 1,000–2,000 mg en adultos puede causar cardiotoxicidad o la muerte.³⁰

Algunas drogas afectan el metabolismo de los ATC. Los inhibidores de las enzimas hepáticas microsomales (por ejemplo, la cimetidina y los ISRS)

Tabla 2
Los antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos para el tratamiento del paciente deprimido-ansioso

Nombre genérico	Diaria usual dosis oral
<i>Tricíclicos terciarios de aminas</i>	
Amitriptilina	75–300 mg
Clomipramina	100–250 mg
Doxepina	100–300 mg
Imipramina	100–300 mg
<i>Tricíclicos secundarios de aminas</i>	
Desipramina	100–300 mg
Nortriptilina	75–150 mg
Protriptilina	15–60 mg
Amoxapina	150–450 mg
<i>Tetracíclicos</i>	
Maprotilina	100–225 mg

Información de Wells,²⁶ Cohen¹⁵ y en Drug Facts and Comparisons.²⁴

Pollack MH, Marzol PC. *Psiquiatría y Salud Integral*. Vol. 1, Num. 2. 2001.

umentan los niveles séricos de los ATC. Al contrario, los barbitúricos, el etanol y la carbamazepina, que inducen la actividad del sistema de la enzima del citocromo hepático, causan una disminución en la concentración sérica de ATC. Los estimulantes del sistema nervioso central, como la metilfenidato o las anfetaminas, podrían incrementar los efectos de los ATC. Los pacientes tratados con ATC que toman aminas simpatomiméticas (por ejemplo, los descongestionantes nasales) podrían experimentar taquiarritmias e hipertensión. El uso de IMAO en pacientes tratados con ATC podría ocasionarles un peligro ascenso en los niveles de serotonina.¹⁵ Las manifestaciones clínicas de este síndrome de serotonina podrían incluir taquicardia, hipertensión, hiperpirexia, hiperactividad y convulsiones. Aunque de este modo, los ATC son efectivos en pacientes con depresión y ansiedad, el perfil de efectos secundarios y el peligro potencial los han ido relegando crecientemente a usarse como agentes de segunda línea.

Los inhibidores de la monoamino oxidasa

Los IMAO, tales como la fenilzina, tranilcipromina, e isocarboxazida, se utilizan en una amplia gama de trastornos de ansiedad y depresivos, incluyendo la depresión mayor y la atípica, trastornos de pánico, fobia social, y TTPT. Sin embargo, su uso se puede complicar con una variedad de problemas emergentes desafiantes, incluyendo el insomnio, aumento de peso, edema, disfunción sexual y mioclonos. Específicamente, se necesita monitorear cuidadosamente la dieta y el riesgo de reacciones hipertensas, y generalmente reservar su uso para pacientes que no responden a otros tratamientos.

Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina

En comparación con los ATC y los IMAO, los ISRS ofrecen una eficacia al menos comparable y un perfil de efectos secundarios más favorable. Como se muestra en la Tabla 3,^{15,16,19} varios de los ISRS se utilizan en Estados Unidos, en el tratamiento de la ansiedad y los trastornos del estado de ánimo. Las indicaciones más frecuentes para los ISRS incluyen la depresión, trastornos de la alimentación y una variedad de trastornos de ansiedad, incluyendo el trastorno de pánico y la agorafobia,

fobia social, el TOC y el TTPT. Los ISRS se usan cada vez más frecuentemente como agentes de primera línea para el tratamiento de los trastornos depresivos y de ansiedad, así como en situaciones de comorbilidad. Por lo general, los ISRS tienen una tolerancia mejor que los ATC debido a su baja afinidad con los receptores histaminérgicos, colinérgicos y α -adrenérgicos. Los efectos adversos de estos compuestos incluyen náusea, (generalmente pasajera), dolor de cabeza, descoordinación, temblor, trastornos del sueño y disfunción sexual. Puesto que la sobredosis de ISRS solos no es letal, estos agentes son una elección más segura, por lo general, que la de otros antidepresivos para usarse en pacientes con pensamientos suicidas.

La disfunción sexual en un paciente bajo tratamiento con uno de los ISRS puede ser una manifestación de la misma depresión o un efecto del tratamiento. Aunque la información de pruebas clínicas sugiere una incidencia baja de la disfunción sexual, este efecto secundario parece ser más frecuente en la práctica clínica. Por ejemplo, en un estudio³¹ de 344 pacientes tratados con ISRS sin historia de disfunción sexual, el 58% de los pacientes, al preguntarles directamente, informaron una disfunción orgásmica.

Así como con los ATC, el inicio del tratamiento con ISRS en pacientes con ansiedad puede ocasionar el agravamiento de la ansiedad y el nerviosismo.¹⁵ El tratamiento debe iniciarse con dosis bajas (por ejemplo, con 10 mg/día de fluoxetina o paroxetina; con 25 mg/día de sertralina) en pacientes deprimidos con ansiedad y elevado por titulación a dosis terapéuticas (por ejemplo, con 20–60 mg/día de fluoxetina o paroxetina; y con 50–200 mg/día de sertralina) según sea tolerada. La administración adjunta de una benzodiazepina durante el inicio de la terapia de ISRS también puede ayudar a reducir el nerviosismo inicial.

Los ISRS inhiben a la enzima P450 (CYP) del citocromo. La isoenzima CYP 3A4 está involucrada en la biotransformación de agentes farmacológicos, como la ciclosporina, los bloqueadores del canal de calcio, las triazolobenzodiazepinas (por ejemplo, triazolam, alprazolam y midazolam), y la carbamazepina. Puesto que la fluoxetina, fluvoxamina, sertralina y paroxetina (así como la nefazodona), pero no el citalopram, inhiben a esta enzima *in vitro*,^{15,29}

la administración simultánea de uno de estos ISRS o de la nefazodona con una benzodiazepina puede producir un incremento de los niveles de plasma de la benzodiazepina. Más aún, la inhibición de esta enzima ha sido asociada con el desarrollo de arritmias mortales en pacientes tratados con la terfenadina o astemizola.^{32,33}

Los ISRS también son inhibidores potentes del CYP 2D6. Esta isoenzima metaboliza los ATC, los betabloqueadores y otros fármacos. Por lo tanto, la administración de ISRS podría incrementar el nivel de plasma de estos agentes. Puesto que los ISRS pueden producir una variedad de interacciones entre fármacos clínicamente significativas, estos deben administrarse con precaución, y los pacientes que toman fármacos con un índice terapéutico angosto (por ejemplo, los ATC, carbamazepina y warfarina) deben ser monitoreados cuidadosamente.

Como resultado de la continua búsqueda de drogas con mejores perfiles de efectos adversos, se han desarrollado agentes nuevos, algunos que ofrecen ventajas terapéuticas para los pacientes deprimidos y con ansiedad. A continuación, se presentan algunos de los fármacos más novedosos.

Venlafaxina XR

La venlafaxina XR es un antidepresivo novedoso que inhibe la recaptura neuronal de la serotonina y de la norepinefrina, y en menor grado, a la dopamina.³⁴ La venlafaxina XR se administra una vez al día. La dosis diaria única es una ventaja sobre las dosis divididas requeridas para la formulación de liberación inmediata. La

Tabla 3
Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS) y otros antidepresivos novedosos para el tratamiento del paciente deprimido-ansioso

Nombre genérico ISRS	Diaria usual dosis oral
Fluoxetina	20–60 mg
Fluvoxamina	50–300 mg
Paroxetina	20–60 mg
Sertralina	50–150 mg
Citalopram	20–60 mg
<i>Otros antidepresivos novedosos</i>	
Mirtazepina	15–45 mg
Venlafaxina XR*	75–225 mg
Nefazodona	300–600 mg

*XR=lenta liberación
Información tomada de Cohen,¹⁵ Noble¹⁶ y Lepola.¹⁹
Pollack MH, Marzol PC. *Psiquiatría y Salud Integral*. Vol. 1, Num. 2. 2001.

dosis diaria característica se encuentra en el rango de 75–225 mg/día, aunque a veces las dosis elevadas pueden ser efectivas en pacientes refractarios. En varias pruebas con controles activos y de placebo a corto plazo,^{35,36} en la depresión, la venlafaxina y la venlafaxina XR demostraron ser tanto o más eficaces que los antidepresivos con las que se compararon.

También la venlafaxina ha sido efectiva en el tratamiento de los trastornos de la ansiedad, incluyendo los trastornos de pánico.³⁷ La venlafaxina y la venlafaxina XR han demostrado ser efectivas como terapia única en el tratamiento de pacientes con depresión y ansiedad comórbidas.^{14,38} Un meta análisis por Rudolph y col.¹⁷ mostró que los pacientes tratados con venlafaxina experimentaron una mejora sostenida que aquellos tratados con placebo en la Escala de Medición de Hamilton para la Depresión (Hamilton Rating Scale for Depression [HAM-D]) en la calificación de la unidad de ansiedad psíquica iniciada en la primera semana y la graduación del factor de ansiedad somatizada en el HAM-D que inicia en la tercera semana. La venlafaxina, comparada con el placebo, resultó en grados de depresión significativamente mejores en pacientes con ansiedad de base.

Tras haberse comprobado su eficacia en un gran número de pruebas clínicas,^{39,40} la venlafaxina XR fue aprobada recientemente por la Administración de Alimentos y Fármacos de los Estados Unidos (US Food and Drug Administration [FDA]) para usarse en el tratamiento del TAG. En una prueba doble ciega controlada con placebo y en pacientes con TAG,⁴¹ la venlafaxina XR con dosis de 75, 150 y 225 mg/día fue superior tanto a la buspirona como al placebo, y tanto en escalas de medición de ansiedad del paciente como en las del médico.

En otra prueba doble ciega a largo plazo y al azar con venlafaxina XR (Dosis promedio=176 mg/día), con pacientes sin depresión, Haskins y col.⁴² notaron efectos ansiolíticos significativos desde la primera semana y, se sostuvieron así hasta la 28a semana, cuando terminó el estudio. Significativamente más pacientes del grupo tratado con placebo interrumplieron el tratamiento que aquellos del grupo tratado con la venlafaxina XR.

Los efectos adversos de la venlafaxina XR pueden incluir náusea, insomnio,

mareo, somnolencia, constipación y sudoración, pero los efectos anticolinérgicos, con hipotensión ortostática, y las anomalías cardíacas no son comunes.⁴³ Durante las pruebas clínicas, la mayoría de los efectos adversos, incluyendo la náusea, iban disminuyendo mientras continuaba el tratamiento. En algunos pacientes puede ser que aumente la presión sanguínea, particularmente en aquellos que toman dosis más elevadas, y esto debe evaluarse.⁴³

Las sobredosis de venlafaxina aparentemente no son dañinas.⁴³ No se inhibe la isoenzima CYP 3A4⁴⁴ y, por lo tanto, parece tener un bajo potencial en las interacciones entre fármacos,⁴⁵ lo que hace su uso seguro en pacientes que tomen otros medicamentos.^{45,46}

Nefazodona

La nefazodona es un antidepresivo de fenilpiperazina relacionado con la trazodona. Es un bloqueador potente y selectivo de receptores postsinápticos de serotonina del tipo 5-HT_{2A}. Adicionalmente, inhibe la recaptura de la serotonina y de la norepinefrina.⁴⁷ La dosis terapéutica óptima de la nefazodona parece ser de 300–600 mg/día.⁴⁷

La nefazodona ha mostrado eficacia contra la depresión en pruebas agudas, así como en la prevención de recaídas en pacientes tratados durante un año.⁴⁸ En un estudio de pacientes con trastorno de pánico y con un grado elevado de depresión comórbida, la nefazodona disminuyó significativamente la frecuencia de los episodios de pánico y de ansiedad fóbica. Adicionalmente, cinco de ocho pacientes con depresión mayor y comorbilidad respondieron al medicamento.⁴⁹ En una prueba abierta⁵⁰ con nefazodona en pacientes con TAG, el 80% de los pacientes tratados con nefazodona fueron calificados ya sea como muy o bastante mejorados. Los pacientes con depresión mayor comórbida y con TOC, tratados con nefazodona durante 8 semanas, mostraron tendencia hacia una respuesta antiobsesiva, con un grado de ansiolisis correlacionado significativamente con el efecto antidepresivo.⁵¹ Finalmente, un meta análisis de seis pruebas al azar con placebo, mostró actividad antidepresiva significativa tanto con la imipramina como con la nefazodona. No obstante, los pacientes tratados con la nefazodona experimentaron un mejoramiento significativamente superior en la ansiedad somática (unidad 11 del HAM-D) desde

la cuarta semana hasta el final del tratamiento. En esta unidad, los pacientes tratados con imipramina no difirieron de los pacientes tratados con un placebo.²⁰

La nefazodona tiene una incidencia menor de efectos adversos anticolinérgicos, antihistaminérgicos y antiadrenérgicos que los ATC y a menudo causa menos náusea, vómito, diarrea, síntomas activados por la fiebre y efectos sexuales adversos que los ISRS. Además, la nefazodona no está asociada con el aumento excesivo de peso ni con trastornos del sueño, aunque su uso pudiera estar asociado al mareo, sequedad de boca, constipación, trastornos visuales y confusión.⁴⁷

Aunque la nefazodona inhibe débilmente al citocromo P450 2D6, es metabolizada por la isoenzima P450 3A4 y también la inhibe,⁵² de ahí que podría haber una interacción clínicamente significativa entre la nefazodona, el triazolam, alprazolam y ciclosporina. También, la administración simultánea de nefazodona con terfenadina y cisaprida está contraindicada debido al potencial de prolongación del intervalo QT y el riesgo de taquiarritmias ventriculares mortales.

Mirtazapina

La mirtazapina es un antagonista selectivo de los receptores α_2 -adrenérgicos presinápticos. Debido a que la mirtazapina obstruye tanto a los α_2 -autoreceptores como a los heteroreceptores, ésta incrementa las cantidades disponibles de norepinefrina y de serotonina.¹⁵ Aunque la mirtazapina no ha sido ampliamente estudiada en los trastornos de ansiedad, un meta análisis de su uso en pacientes deprimidos y con ansiedad, mostró que es superior al placebo y comparable con la amitriptilina.¹⁸ Recientemente, un informe⁵³ sugirió su eficacia en pacientes con depresión y ansiedad asociada. La mirtazapina no está asociada con efectos anticolinérgicos, hipotensión ortostática, ni problemas del comportamiento cardíaco, y es relativamente segura en sobredosis,⁵⁴ sin embargo, tal parece que los efectos adversos primarios, como son los sedantes y el aumento de peso, podrían limitar su uso en la práctica clínica.

Conclusión y resumen

La depresión y la ansiedad a menudo ocurren comórbidamente en la práctica clínica. Los pacientes con depresión o

con ansiedad experimentan más sufrimiento que los pacientes con cualquiera de estas enfermedades a solas y, como resultado, pueden utilizar más los recursos de atención a la salud. Por lo tanto, la identificación y el tratamiento enérgico de estos pacientes tienen implicaciones importantes de salud pública.

Existen muchas opciones de tratamiento psicoactivos para pacientes con ansiedad y depresión comórbidas. La selección terapéutica incluye las benzodiazepinas, buspirona, los ATC, ISRS, IMAO, la venlafaxina XR, nefazodona y mirtazapina. Los antidepresivos han demostrado ser un tratamiento efectivo para la depresión y ansiedad simultáneas; los agentes más recientes (incluyendo los ISRS y la venlafaxina XR) muestran una tolerancia significativamente mayor que los antidepresivos anteriores. La venlafaxina XR fue recientemente aprobada por la FDA para el tratamiento del TAG, después de que se demostró su efecto ansiolítico significativo en pruebas clínicas.

Para los pacientes que a menudo son difíciles de diagnosticar, ya sea con depresión o con ansiedad, la eficacia que muestran los antidepresivos en ambos trastornos psiquiátricos contribuye a una intervención fármaco terapéutica apropiada. La administración del tratamiento efectivo que comprende tanto los efectos ansiolíticos como los antidepresivos puede reducir el sufrimiento e incapacidad del paciente así como el uso inapropiado de los servicios médicos.

Referencias

1. Wetzler S, Katz MM. Problems with the differentiation of anxiety and depression. *J Psychiatr Res*. 1989;23:1-12.
2. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th Ed, Text Revision. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000:345-484, 780-781.
3. Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry*. 1994;51:8-19.
4. Michels R, Marzuk PM. Progress in psychiatry (second of two parts). *N Engl J Med*. 1993;329:628-638.
5. Zajecka JM, Ross JS. Management of comorbid anxiety and depression. *J Clin Psychiatry*. 1995;56(suppl 2):10-13.
6. Boulenger J-P, Lavalley Y-J. Mixed anxiety and depression: diagnostic issues. *J Clin Psychiatry*. 1993;54(suppl):3-8.
7. Boulenger JP, Fournier M, Rosales D, et al. Mixed anxiety and depression: from theory to practice. *J Clin Psychiatry*. 1997;58(suppl 8):27-34.
8. Zinbarg RE, Barlow DH, Liebowitz M, et al. The DSM-IV field trial for mixed anxiety-depression. *Am J Psychiatry*. 1994;151:1153-1162.
9. Stein MB, Kirk P, Prabhhu V, et al. Mixed anxiety-depression in a primary-care clinic. *J Affect Disord*. 1995;34:79-84.

10. Kessler RC, Nelson CB, McGonagle KA, et al. Comorbidity of DSM-III-R major depressive disorder in the general population: results from the US National Comorbidity Survey. *Br J Psychiatry*. 1996;168(suppl 30):17-30.
11. Katon W, Roy-Byrne PP. Mixed anxiety and depression. *J Abnorm Psychol*. 1991;100:337-345.
12. Fawcett J. Predictors of early suicide: identification and appropriate intervention. *J Clin Psychiatry*. 1988;49(suppl):7-8.
13. Johnson J, Weissman MM, Klerman GL. Panic disorder, comorbidity, and suicide attempts. *Arch Gen Psychiatry*. 1990;47:805-808.
14. Feighner JP, Entsuah AR, McPherson MK. Efficacy of once-daily venlafaxine extended release (XR) for symptoms of anxiety in depressed outpatients. *J Affect Disord*. 1998;47:55-62.
15. Cohen LJ. Rational drug use in the treatment of depression. *Pharmacotherapy*. 1997;17:45-61.
16. Noble S, Benfield P. Citalopram: a review of its pharmacology, clinical efficacy and tolerability in the treatment of depression. *CNS Drugs*. 1997;8:410-431.
17. Rudolph RL, Entsuah R, Chitra R. A meta-analysis of the effects of venlafaxine on anxiety associated with depression. *J Clin Pharmacol*. 1998;18:136-144.
18. Fawcett J, Barkin RL. A meta-analysis of eight randomized, double-blind, controlled clinical trials of mirtazapine for the treatment of patients with major depression and symptoms of anxiety. *J Clin Psychiatry*. 1998;59:123-127.
19. Lepola UM, Wade AG, Leinonen EV, et al. A controlled, prospective, 1-year trial of citalopram in the treatment of panic disorder. *J Clin Psychiatry*. 1998;59:528-534.
20. Fawcett J, Marcus RN, Anton SF, et al. Response of anxiety and agitation symptoms during nefazodone treatment of major depression. *J Clin Psychiatry*. 1995;56(suppl 6):37-42.
21. Noyes R Jr, Burrows GD, Reich JH, et al. Diazepam versus alprazolam for the treatment of panic disorder. *J Clin Psychiatry*. 1996;57:349-355.
22. Lydiard RB, Laraia MT, Ballenger JC, et al. Emergence of depressive symptoms in patients receiving alprazolam for panic disorder. *Am J Psychiatry*. 1987;144:664-665.
23. Shader RI, Greenblatt DJ. Use of benzodiazepines in anxiety disorders. *N Engl J Med*. 1993;328:1398-1405.
24. Central nervous system drugs. In: *Drug Facts and Comparisons*, 1999 Edition. 7th ed. St Louis, Mo: Facts and Comparisons; 1998:1603.
25. Rickels K, Amsterdam J, Clary C, et al. Buspirona in depressed outpatients: a controlled study. *Psychopharmacol Bull*. 1990;26:163-167.
26. Wells BG, Mandos LA. Depressive disorders. In: DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, et al, eds. *Pharmacotherapy: a Pathophysiologic Approach*. 3rd ed. Stamford, Conn: Appleton & Lange; 1997:1395-1417.
27. Gorman JM. Comorbid depression and anxiety spectrum disorders. *Depress Anxiety*. 1996;4:160-168.
28. Liebowitz MR, Fryer AJ, Gorman JM, et al. Tricyclic therapy of the DSM-III anxiety disorders: a review with implications for further research. *J Psychiatr Res*. 1988;22 (suppl 1):7-31.
29. Kuzel RJ. Treating comorbid depression and anxiety. *J Fam Pract*. 1996;43(6 suppl):S45-S53.
30. Baldessarini RJ. Drugs and the treatment of psychiatric disorders: depression and mania. In: Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, et al, eds. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 9th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 1996:431-459.
31. Montejo-Gonzalez AL, Llorca G, Izquierdo JA, et al. SSRI-induced sexual dysfunction: fluoxetine, paroxetine, sertraline, and fluvoxamine in a prospective, multicenter, and descriptive clinical study of 344 patients. *J Sex Marital Ther*. 1997;23:179-194.
32. Honig PK, Wortham DC, Zamani K, et al. Terfenadine-ketoconazole interaction: pharmacokinetic and electrocardiographic consequences. *JAMA*. 1993;269:1513-1518.
33. Goss JE, Ramo BW, Blake K. Torsades de pointes associated with astemizole (Hismanal) therapy [letter]. *Arch Intern Med*. 1993;153:2705.
34. Morton WA, Sonne SC, Veiga MA. Venlafaxine: a structurally unique and novel antidepressant. *Ann Pharmacother*. 1995;29:387-395.
35. Silverstone PH, Ravindran A, for the Venlafaxine XR 360 Study Group. Once-daily venlafaxine extended release (XR) compared with fluoxetine in outpatients with depression and anxiety. *J Clin Psychiatry*. 1998;60:22-28.
36. Montgomery SA. Rapid onset of action of venlafaxine. *Int Clin Psychopharmacol*. 1995;10(suppl 2):21-27.
37. Pollack MH, Worthington JJ III, Otto MW, et al. Venlafaxine for panic disorder: results from a double-blind, placebo-controlled study. *Psychopharmacol Bull*. 1996;32:667-670.
38. Khan A, Upton GV, Rudolph RL, et al. The use of venlafaxine in the treatment of major depression and major depression associated with anxiety: a dose-response study. *J Clin Psychopharmacol*. 1998;18:19-25.
39. Hackett D, Parks V, Salinas E. A 6 month evaluation of 3 dose levels of venlafaxine extended-release in non-depressed outpatients with generalized anxiety disorder. Poster presented at: 19th Annual Conference of the Anxiety Disorders Association of America; March 25-28, 1999; San Diego, Calif.
40. Haskins T, Rudolph R, Aguiar L, for the Venlafaxine XR 210 Study Group. Double-blind, placebo-controlled study of once daily venlafaxine XR in outpatients with generalized anxiety disorder. Poster presented at: Association of European Psychiatrists Congress; September 1998; Copenhagen, Denmark.
41. Davidson JRT, DuPont RL, Hedges D, et al. Efficacy, safety, and tolerability of venlafaxine extended release and buspirona in outpatients with generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry*. 1999;60:528-535.
42. Haskins JT, Rudolph R, Aguiar L, et al, for the Venlafaxine XR 218 Study Group. Venlafaxine XR is an efficacious short- and long-term treatment for generalized anxiety disorder. Poster presented at: European College of Neuropsychopharmacology Congress; October 1998; Paris, France.
43. Rudolph RL, Derivan AT. The safety and tolerability of venlafaxine hydrochloride: analysis of the clinical trials database. *J Clin Psychopharmacol*. 1996;16(3 suppl 2):54S-61S.
44. Amchin J, Zarycranski W, Taylor KP, et al. Effect of venlafaxine on the pharmacokinetics of alprazolam. *Psychopharmacol Bull*. 1998;34:211-219.
45. Ereshefsky L, Riesenman C, Lam YWF. Antidepressant drug interactions and the cytochrome P450 system: the role of cytochrome P450 2D6. *Clin Pharmacokinet*. 1995;29(suppl 1):10-19.
46. Ereshefsky L. Drug-drug interactions involving antidepressants: focus on venlafaxine. *J Clin Psychopharmacol*. 1996;16(3 suppl 2):37S-53S.
47. Davis R, Whittington R, Bryson HM. Nefazodone: a review of its pharmacology and clinical efficacy in the management of major depression. *Drugs*. 1997;53:608-636.
48. Feiger AD, Bielski RJ, Bremner J, et al. Double-blind, placebo-substitution study of nefazodone in the prevention of relapse during continuation treatment of outpatients with major depression. *Int Clin Psychopharmacol*. 1999;14:19-28.
49. DeMartinis NA, Schweizer E, Rickels K. An open-label trial of nefazodone in high comorbidity panic disorder. *J Clin Psychiatry*. 1996;57:245-248.
50. Hedges DW, Reimherr FW, Strong RE, et al. An open trial of nefazodone in adult patients with generalized anxiety disorder. *Psychopharmacol Bull*. 1996;32:671-676.
51. Nelson EC. An open-label study of nefazodone in the treatment of depression with and without comorbid obsessive compulsive disorder. *Ann Clin Psychiatry*. 1994;6:249-253.
52. Greene DS, Barbhuiya RH. Clinical pharmacokinetics of nefazodone. *Clin Pharmacokinet*. 1997;33:260-275.
53. Goodnick PJ, Puig A, DeVane CL, et al. Mirtazapine in major depression with comorbid generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry*. 1999;60:446-448.
54. Preskorn SH. Selection of an antidepressant: mirtazapine. *J Clin Psychiatry*. 1997;58(suppl 6):3-8.