

Artículo original

Psiquiatría y Salud Integral. 2003;3(1):54-65

Palabras clave: antipsicóticos, antidepresivos, moduladores del ánimo, efectos secundarios, IMAOs, ISRS, ansiolíticos, efectos cardíacos, β bloqueadores.

Efectos cardiovasculares y recomendaciones en el uso de psicofarmacos

Dra. Ruby C. Castilla, Dra. Sandra R. Castilla y Dra. Wilma I. Castilla

RESUMEN

En algun momento de nuestra practica clínica, independiente de la especialidad, los medicos requerimos el uso de psicotropicós. Alteraciones en la presión arterial incluyendo hipotensión ortostática, o hipertensión; variaciones en el pulso con bradicardia o taquicardia; prolongación del intervalo QT y otras arritmias en niños, adultos y ancianos han sido atribuidas al tratamiento con medicaciones psicotrópicas. Con respecto a la enfermedad cardiovascular, estudios han demostrado que el riesgo en la aparición de enfermedad isquémica, complicaciones cardiacas y muerte se aumenta con la comorbilidad psiquiátrica, independiente de los factores de riesgo como fumar, tener historia familiar de enfermedad cardiovascular o niveles elevados de colesterol , señalando la necesidad de tratar las patologías psiquiátricas asociadas.

Nuestro artículo revisa los efectos cardiovasculares, las interacciones medicamentosas y las recomendaciones generales en el uso de medicaciones psicotrópicas, usadas con más frecuencia en todas las edades, con el fin de minimizar sus efectos secundarios, disminuir las complicaciones, mejorar la sobrevida, y sobretodo, la calidad de vida de los pacientes.

RESUMO

Em algum momento de nossa prática clínica, independentemente da especialidade , nós médicos pedimos o uso de psicotrópicos.

Alterações na pressão arterial incluindo hipotensão ortostática, ou hipertensão; variações no pulso como bradicardia ou taquicardia; prolongação do intervalo QT e outras arritmias em crianças, adultos e idosos tem sido atribuídas ao tratamento de medicamentos psicotrópicos. Com respeito a enfermidade cardiovascular, estudos tem demonstrado que o risco na aparição da enfermidade esquêmica, complicações cardiacas e morte aumentam com a co-morbilidade psiquiátrica, independente de fatores como o risco de fumar, história familiar de enfermidade cardiovascular ou níveis elevados de colesterol, acentuando a necessidade de tratar as patologias psiquiátricas associadas.

Nosso artigo revisa os efeitos cardiovasculares, as interações de medicamentos e as recomendações gerais no uso de medicamentos psicotrópicos, usados com mais frequência em todas as idades, com fim de minimizar os efeitos secundários, diminuir as complicações, melhorar a sobrevida, e sobretudo, a qualidade de vida dos pacientes.

ABSTRACT

At some point in our clinical practice, independently of our specialty, doctors need to use psychotropic medications. Alterations in blood pressure, including orthostatic hypotension or hypertension; pulse variations with bradycardia or tachycardia; extension of the QT interval and other arrhythmias in children, adults, and elderly patients have been attributed to treatment with psychotropic drugs. Regarding cardiovascular disease, studies have shown that the risk of the appearance of ischemic disease, cardiac complications, and death increase with psychiatric comorbidities, independently of risk factors such as smoking, family history of cardiovascular disease, or high cholesterol levels, highlighting the need to treat associated psychiatric pathologies.

Our article reviews cardiovascular effects, interactions, and pharmacological recommendations for the use of the most frequently prescribed psychotropic medications, for all ages, to minimize side effects, reduce complications, and improve patients' quality of life.

La Dra. Ruby C. Castilla es doctora especialista en psiquiatría e investigadora del Departamento de Epidemiología Psiquiátrica, Escuela de Salud Pública, Universidad de Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania.

La Dra. Sandra R. Castilla es doctora especialista en anestesiología del Departamento de Anestesia y La Dra. Wilma I. Castilla es doctora especialista en ginecología y obstetricia del Departamento de G-O del Hospital San Rafael. Ambas son profesoras de la Escuela de Medicina de la Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia, Tunja, Boyacá.

Las autoras agradecen a los Drs. James M. Perel y Boris Birmaher del Western Psychiatric Institute and Clinic por las sugerencias en la revision y correccion del manuscrito.

Introducción

Los medicamentos utilizados para el manejo de sintomatología psiquiátrica, llamados psicofármacos, se asocian con alteraciones en el funcionamiento cardiovascular en personas con o sin patología pre-existente.¹⁻⁵ Estos medicamentos han sido agrupados, teniendo en cuenta su principal indicación terapéutica, en antipsicóticos, moduladores del afecto, antidepresivos y ansiolíticos.^{6,7} También se incluyen aquellos utilizados para mejorar los trastornos cognitivos en pacientes con demencia; los estimulantes, usados específicamente para el tratamiento del trastorno deficitario de la atención (TDA); los agonistas α_2 adrenérgicos para el tratamiento del síndrome de Tourette (ST) y los β bloqueadores.

Este artículo revisará las recomendaciones en su uso teniendo en cuenta los efectos cardiovasculares y las interacciones medicamentosas que presentan. A menos que se especifique, la palabra "niños" incluye a los adolescentes, y la palabra "adultos", a los ancianos. Los psicofármacos que revisaremos y sus indicaciones se resumen en la Tabla 1.

Antipsicóticos

Se dividen en típicos y atípicos. Son utilizados principalmente en pacientes con síntomas psicóticos y/o agitación severa.⁸ Los antipsicóticos típicos (la clorpromazina, la tioridazina, la levomepromazina, el haloperidol, el pimozide, la loxapina, la flufenazina y la trifluoperazina) actúan principalmente a través del bloqueo del receptor D2 de dopamina sobre los síntomas positivos (ej., alucinaciones, delirios, agitación) con la producción secundaria de efectos extrapiramidales (EE) e incremento en el riesgo de desarrollar diskinesia tardía. Los atípicos (ej., la clozapina, la risperidona, la olanzapina, la quetiapina, la ziprasidona) actúan bloqueando tanto receptores dopaminérgicos D2 como serotoninérgicos 5HT₂.⁹ Estos bloquean los D2 en menor proporción por lo cual inducen menos EE y posiblemente, menos diskinesia tardía.

Efectos cardiovasculares de los antipsicóticos típicos

Se han documentado cambios en el ECG y arritmias en adultos sanos que reciben dosis terapéuticas de fenotiazinas.¹⁰ Dentro de los antipsicóticos típicos, clorpromazina y tioridazina son los que tienen más efectos sobre la conducción cardíaca. Se han descrito taquicardia ventricular y supraventricular (que ceden generalmente 48 horas después de suspender el fármaco).¹¹ La tioridazina, por su efecto de bloqueo sobre los canales de calcio, produce cambios en el ECG como anomalías en la onda T.¹² El sertindole, el pimozide, la mesoridazina y la tioridazina pueden prolongar el intervalo QTc e inducir arritmias malignas como Torsades de Pointes (T de P) (ver sección de recomendaciones de antidepresivos tricíclicos o ATCs y Tabla 2). También se ha reportado taquicardia y prolongación del QTc en niños.⁶ La prolongación del intervalo QT corregido (QTc) por drogas psicotrópicas (ej. antipsicóticos y ATCs) y otros fármacos no psicotrópicos (ej. antihistamínicos y antibióticos) ha recibido mucha atención como un marcador en el desarrollo de arritmias como T de P (Tabla 2). QTc ≥ 456 mseg se asoció al uso de altas dosis de ATCs, la tioridazina y el droperidol en pacientes mayores de 65 años el.¹ Esta prolongación fue observada en pacientes sin enfermedad cardíaca previa, indicando que los ATCs y otros fármacos psicotrópicos pueden aumentar el riesgo de arritmias. Aunque el mecanismo de la prolongación del QTc no está claro, parece estar relacionado con el bloqueo de los canales lentos de potasio.^{13,14} Las alteraciones en el funcionamiento de estos canales, ya sea por defectos congénitos o por drogas, pueden interferir con la repolarización cardíaca e inducir arritmias graves como T de P. en pacientes con o sin enfermedad cardiovascular.¹⁵

La hipotensión ortostática y la taquicardia debidas al bloqueo alfa-adrenérgico, aparecen principalmente al inicio de la terapia, limitando su uso especialmente en ancianos y pacientes con enfermedades cardiovasculares previas.^{7,16} Mediante pruebas de reactividad cardiovascular autonómica

Tabla 1
Psicofármacos agrupados según la principal indicación terapéutica y/o sintomática

Clase	Principal indicación	Otros usos
Antipsicóticos (típicos, atípicos)	Trastornos psicóticos	Agitación psicomotora, ansiedad, insomnio, tics e ideación delirante
Estabilizadores del ánimo (litio, ácido valpróico, carbamazepina, topiramato)	Trastornos afectivos (I. bipolar y depresión mayor)	Agresividad, agitación y severa inestabilidad emocional
Antidepresivos (ATC, ISRS, otros)	Trastornos depresivos y Trastornos de ansiedad	Insomnio, dolor crónico, enuresis, trastornos del sueño (Ej., narcolepsia), síndrome pre-menstrual, trastorno deficitario de la atención (TDA)
Hipnóticos y ansiolíticos (benzodiazepinas, buspirona, otros)	Trastornos del sueño y Trastornos de ansiedad	Agitación psicomotora
Fármacos que mejoran la cognición (tacrine, donezepil)	Enfermedad de Alzheimer	Trastornos cognitivos asociados a demencias
Estimulantes (metilfenidato, dextroamfetaminas)	Trastorno deficitario de la atención (TDA)	Narcolepsia, problemas de atención primaria sin hiperactividad, para aumentar el efecto antidepresivo
Agonistas α_2 adrenérgicos (clonidina, guanfacina)	Síndrome de Tourette	Tics, TDA y tratamiento de agresividad
β bloqueadores (propranolol, metoprolol, atenolol y nadolol)	Trastornos de ansiedad, temblor por Li., manejo de abstinencia alcohólica y en algunos trastornos de ansiedad	Temblor inducido por neurolepticos y manejo de síntomas somáticos de ansiedad.

Tabla adaptada de Salzman⁷ y Gutgesell⁸

Castilla R, Castilla S y Castilla W. *Psiquiatría y Salud Integral*. Vol 3, No1. 2003

Artículo original

en pacientes esquizofrénicos tratados con haloperidol y clozapina, se han demostrado efectos significativos sobre la frecuencia cardíaca y la presión arterial por la combinación de propiedades anticolinérgicas y noradrenérgicas.¹⁷

Efectos cardiovasculares de los antipsicóticos atípicos

La preocupación a este nivel es la posibilidad que tienen la mayoría de neurolepticos de este grupo de prolongar el intervalo QTc (Tabla 2). Un estudio comparando la influencia

Tabla 2
Medicamentos que inducen Torsades de Pointes (T d P) o prolongan el QT

Nombre Genérico	Uso clínico	Efecto sobre		Comentarios
		TdP	QT	
Amiodarone	Antiarrítmico	X	X	Mujeres>Hombres, TdP casos dudosos
Amitriptilina	Antidepresivo/Analgésico	X		TdP casos reportados en la literatura
*Astemizole	Antihistaminico			*Retirado del mercado
Trióxido arsénico (AU: TRADUCCION OK?)	Anticancer-leucemia	X	X	TdP casos reportados en la literatura
Bepidil	Antianginoso	X	X	Mujeres>Hombres
Clorpromazina	Antipsicótico/Antiemético			Mujeres>Hombres, TdP casos dudosos
*Cisaprida	Estimulante de motilidad GI	X	X	Mujeres>Hombres, Prescripción abierta restringida
Claritromicina	Antibiótico	X		TdP casos reportados en la literatura
Desipramina	Antidepresivo	X	X	TdP casos reportados en la literatura
Disopiramida	Antiarrítmico	X	X	Mujeres>Hombres
Dofetilide	Antiarrítmico	X	X	
Doxepin	Antidepresivo/Analgésico			TdP casos reportados en la literatura
Dolasetron	Antiemético		X	
Droperidol	Anestésico(adjunto)	X	X	TdP casos reportados en la literatura
Eritromicina	Antibiótico	X	X	Mujeres>Hombres
Felbamato	Anticonvulsivante	X		
Flecainida	Antiarrítmico	X	X	Asociación no clara
Fluoxetina	Antidepresivo	X	X	Asociación no clara
Foscarnet	Antiviral		X	
Fosfenitoína	Anticonvulsivante		X	
Gatifloxacina	Antibiótico		X	
*Grepafloxacina	Antibiótico		X	*Retirado del mercado
Halofantrina	Antimalárico	X	X	Mujeres>Hombres
Haloperidol	Antipsicótico	X	X	
Ibutilida	Antiarrítmico	X	X	Mujeres>Hombres
Imipramina	Antidepresivo/Analgésico	X		TdP casos reportados en la literatura
Indapamida	Diurético	X	X	TdP casos en lit., aumenta QT/animal
Isradipina	Antihipertensivo	X	X	
Levofloxacina	Antibiótico	X		TdP, Asociación no clara
Levometadil	Agonista opiáceo		X	
Mesoridazine	Antipsicótico		X	
Moexipril/HCTZ	Antihipertensivo		X	
Moxifloxacina	Antibiótico		X	
Naratriptan	Antimigrañoso		X	
Nicardipina	Antihipertensivo		X	
Octreotida	Acromeg/Diarrea Carcinoide		X	
Paroxetina	Antidepresivo	X		
Pentamidina	Antibiótico	X	X	Mujeres>Hombres
Pimozide	Antipsicótico/ S. de Tourette		X	Mujeres>Hombres, TdP casos en lit.
Probuco	Antilipemiente	X	X	Mujeres>Hombres
Procainamida	Antiarrítmico	X	X	
Quetiapina	Antipsicótico		X	
Quinidina	Antiarrítmico	X	X	Mujeres>Hombres
Risperidona	Antipsicótico		X	
Salmeterol	Simpatomimético/Asma		X	
Sertralina	Antidepresivo	X	X	Asociación no clara
Sotalol	Antiarrítmico	X	X	Mujeres>Hombres
Sparfloxacina	Antibiótico	X	X	
Sumatriptan	Antimigrañoso		X	
Tacrolimus	Inmunosupresor			TdP casos reportados en la literatura
Tamoxifen	Antineoplásico		X	
*Terfenadina	Antihistaminico	X	X	Mujeres>Hombres *Retirado del mercado
Tioridazina	Antipsicótico	X	X	
Tizanidina	Relajante muscular		X	QT en animales
Trimetoprim Sulfa	Antibiótico			Cuestionable caso reportado
Venlafaxina	Antidepresivo		X	
Ziprasidona	Antipsicótico		X	
Zolmitriptan	Antimigrañoso		X	

Adaptado de www.torsades.org²⁴

Castilla R, Castilla S y Castilla W. *Psiquiatría y Salud Integral*. Vol 3, No1. 2003

de la clozapina, la olanzapina, el amisulpride y el sertindole sobre la función autonómica del corazón, encontró que todos, excepto el amisulpride, prolongaron el intervalo QTc, pero solo el sertindole lo prolongó significativamente.¹⁷ Se han descrito efectos como hipotensión ortostática y taquicardia secundarias al tratamiento con clozapina, quetiapina, olanzapina y ziprasidona, en adultos sin alteración cardíaca previa.^{9,18} Se han reportado algunos casos de miocarditis en pacientes esquizofrénicos tratados con clozapina.¹⁹ La toxicidad de la risperidona a nivel cardiovascular es leve y reversible. En 29 adultos y 2 niños, luego de una sobredosis (hasta 180 mg), se reportó taquicardia e hipotensión.²⁰

Recomendaciones en el uso de antipsicóticos

Al inicio del tratamiento se realizan controles de pulso y presión arterial, y ECG. Se recomiendan controles con ECG en pacientes con enfermedad cardiovascular previa y en aquellos utilizando otros fármacos que pueden prolongar el QT (ver mas adelante la sección de antidepresivos y Tabla 2). En todas las edades, la complicación más temida asociada al uso de psicofármacos es la aparición de arritmias malignas como T de P,^{21,24} por lo tanto se recomienda familiarizarse con su manejo de emergencia (para el manejo de T de P en adultos se recomienda leer a Munro y colaboradores).²²

Solo se deben iniciar y mantener los antipsicóticos en pacientes que antes y durante el tratamiento muestren los siguientes parámetros electrocardiográficos: PR \leq 200 mseg., QRS \leq 120 mseg. y QTc \leq 460 mseg. (son aplicables cuando se usan antidepresivos tricíclicos).¹⁶ Todos los antipsicóticos atípicos excepto la ziprasidona han sido asociados con aumento de peso,²³ siendo la clozapina el que contribuye más al aumento, seguido por la olanzapina y la quetiapina. Los que menos presentan este efecto son la risperidona y el amisulpride.²³ En los casos en que no esté contraindicado, se debe recomendar una dieta baja en calorías acompañada de ejercicio.¹⁶

MODULADORES DEL AFECTO

Efectos cardiovasculares del litio (Li)

Numerosos estudios han demostrado su eficacia en la estabilización del afecto y el tratamiento agudo en pacientes con enfermedad maníaco-depresiva.²⁵

Excepto cuando se asocia con intoxicación o cuando existe una enfermedad cardiovascular previa la terapia con litio (Li) rara vez causa efectos cardiovasculares severos.^{16,26} La bra-

dicardia es frecuente, por su acción sobre el nodo sinusal.²⁷ Los efectos en adultos, incluyen aberración o inversión de la onda T, onda U, aumento de la frecuencia de contracciones ventriculares prematuras y bloqueo A-V de primer grado.²⁶ Aunque no se ha estudiado, el Li también podría producir los mismos efectos cardiovasculares en niños.

La carbamazepina (CBZ)

La estructura molecular de la carbamazepina (CBZ) es similar a la de la imipramina. Como el Li, tiene un estrecho índice terapéutico pudiendo causar toxicidad si no se controlan sus niveles séricos. Aunque el rango entre 4-12 μ g/ml es aceptado en el tratamiento de crisis convulsivas, el nivel óptimo de CBZ para el tratamiento de manía es desconocido. La respuesta clínica es el pilar fundamental en su dosificación.¹⁶ Niveles por encima de 15 μ g/ml, en niños, y de 20 μ g/ml, en adultos, son considerados tóxicos. En la Tabla 3 se resumen las interacciones de la CBZ con las drogas usadas frecuentemente en cardiología.

Efectos cardiovasculares de la CBZ y la oxycarbamazepina

Entre los efectos cardiovasculares de la CBZ, son raras las alteraciones en la conducción A-V y en el automatismo ventricular, pero pueden ser causadas por el mismo efecto depresor en la conductancia de membrana, quinidínico, o similar al efecto de la procainamida que se propuso para los tricíclicos.¹⁶ Los efectos cardiovasculares en adultos y niños fueron estudiados con dosis tóxicas de CBZ (niveles séricos promedio de 24 μ g/ml; rango entre 12.6-55 μ g/ml). No se encontraron arritmias clínicamente significativas, ni correlación entre niveles séricos y cambios en los intervalos PR, QRS, o QTc.²⁸

Efectos cardiovasculares del valproato

El valproato está disponible en varias formulaciones incluyendo el divalproato sódico, el ácido valproico; el ácido dipropilacético y la dipropilacetamida. Para el manejo de los trastornos afectivos se aceptan concentraciones séricas entre 60-120 μ g/ml. Aunque desde los años 60 se han reportado sus acciones sobre la modulación de los trastornos afectivos (al parecer por aumento en los niveles de ácido gamma-aminobutírico), solo hasta hace poco fué investigado para el tratamiento de manía aguda.^{29,16}

Tabla 3
Interacciones del litio (Li), la carbamazepina (CBZ) y el valproato (VPA) con fármacos cardiovasculares

LITIO		CARBAMAZEPINA		VALPROATO	
Fármacos que aumentan los niveles	Fármacos que disminuyen los niveles	CBZ aumenta los niveles	CBZ disminuye los niveles	VPA disminuye los niveles	VPA aumenta los niveles
Hidroclorotiazida	Acetazolamida	Acido fólico	Cimetidina	Vitamina K	Lamotrigina
Ibuprofeno	Cafeína y teofilina	Doxicilina	Diltiazem		Lorazepam
Indapamida	Manitol	Teofilina	Eritromicina		Testosterona
Indometacina	Verapamilo	Warfarina	Isoniazida		
Naproxen			Nicotinamida		
Tetraciclina			Verapamilo		

Adaptada de Balon,¹⁶ Yuen & colegas,³⁷ Samara & colegas,³⁸ Delgado-Escueta & Janz³⁹
Castilla R, Castilla S y Castilla W. *Psiquiatría y Salud Integral*. Vol 3, No1. 2003

Artículo original

Los efectos cardiovasculares del valproato se asocian con interacciones medicamentosas¹⁶ y pueden aumentar el efecto de los anticoagulantes warfarínicos al disminuir los niveles de vitamina K. En niños con trastorno bipolar tratados con Li, divalproato de sodio y CBZ, los tres medicamentos parecen ser efectivos y sin efectos secundarios a nivel cardiovascular.³⁰

Efectos cardiovasculares del Verapamilo

Este calcio-antagonista usado principalmente en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, ha sido propuesto para el tratamiento del trastorno bipolar. Como el Li, inhibe de la liberación de hormona estimulante de TSH, bloquea la actividad de la adenilatociclasa y compite con el calcio en las terminales neuromusculares.³¹

Los efectos cardiovasculares más comunes de la presentación oral del verapamilo son la hipotensión y bradicardia, los que ceden con facilidad después de suspender el fármaco.¹⁶

Nuevos anticonvulsivantes

Reportes preliminares indican que la gabapentina, la lamotrigina y el topiramato poseen propiedades como estabilizadores del afecto. Al parecer los efectos secundarios son dosis-dependientes.³² Por su escasa unión a las proteínas, su mínima interferencia con el metabolismo hepático y su escasa interacción medicamentosa se prefieren en pacientes con disfunción hepática.¹⁶

Recomendaciones en el uso de estabilizadores del humor

Los efectos adversos del Li (y en general de los estabilizadores del humor) sobre diversos sistemas pueden ser minimizados teniendo en cuenta sus interacciones con otros medicamentos. Intoxicaciones leves se encuentran con litemias de 1.5-2.0 mEq/L; moderadas entre 2.0-2.5 mEq/L y severas son consideradas > 2.5 mEq/L. Los estabilizadores del humor pueden afectar el sistema cardiovascular de pacientes con enfermedades pre-existentes, disminución en la función tiroidea, o alteraciones renales secundarias al uso de Li. Los pacientes ancianos hipertensos o con insuficiencia cardíaca congestiva, quienes reciben dietas con restricción de sodio, están predispuestos a la intoxicación por Li, o a desarrollar hiponatremia secundaria al uso de CBZ.³³ En la Tabla 3 se resumen las principales interacciones del Li. En pacientes adultos jóvenes, sin previa enfermedad cardiovascular se han descrito casos de severa disfunción ventricular izquierda, posteriores a la sobredosis de CBZ.³⁴

El hallazgo de asociación entre síndrome de ovario poliquístico (SOP) y el uso de ácido valproico (VPA) ha sido controversial. Parte del riesgo cardiovascular intrínseco al SOP son la obesidad, la resistencia a la insulina y el aumento en los triglicéridos y colesterol.^{35,101}

Sobre el uso del verapamilo, se sabe que interactúa con otros estabilizadores del afecto, aumentando particularmente los niveles de CBZ.¹⁶ Se recomiendan controles periódicos de presión arterial y frecuencia cardíaca (ver Tabla 7). Otros efectos de su uso endovenoso o sus interacciones con otros medicamentos cardioactivos, como la digital o los b bloqueadores, escapan al propósito de este artículo.

Antidepresivos

Estos fármacos son utilizados principalmente para el tratamiento de los trastornos depresivos, pero también son eficaces en el tratamiento de los trastornos de ansiedad, en niños y adultos.³⁶ Existen varios tipos, los antidepresivos tricíclicos (ATCs), los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), los inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina y serotonina (ISRSN), los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOs) y otros.

Antidepresivos tricíclicos (ATCs)

Los ATCs se introdujeron en la práctica clínica hace 50 años. Son también conocidos como antidepresivos heterocíclicos y se dividen en secundarios (la desipramina y la nortriptilina) o terciarios (la imipramina y la amitriptilina), basados en la localización de la amina que poseen. Como regla general, las aminas terciarias producen mayores efectos secundarios, principalmente anticolinérgicos.^{15,40} En adultos, la eficacia de los ATC ha sido ampliamente demostrada en numerosos estudios doble ciego, en el tratamiento del trastorno depresivo mayor, distimia y varios trastornos por ansiedad, incluyendo la prevención de sus recaídas y recurrencias.¹⁵ En niños, los estudios han mostrado que los ATCs no son diferentes al placebo para el tratamiento de la depresión mayor;³⁹ sin embargo se usan como segunda línea en el tratamiento de niños con TDA y para el tratamiento de la enuresis nocturna.⁴¹ Con la aparición de nuevos antidepresivos con menos efectos secundarios, el uso de ATCs ha disminuído notablemente en los últimos años^{42,43} y al descubrirse su poca efectividad en el tratamiento de la mayoría de niños con trastorno depresivo mayor.³⁶

Los principales problemas en el uso de ATCs son los efectos cardiovasculares tipo "quinidina", los anticolinérgicos, las alteraciones en la presión arterial (hipotensión en niños y adultos, e hipertensión en niños) y el potencial efecto letal en sobredosis.^{44,45} En adultos el efecto más común es la disminución en la conducción eléctrica que se refleja en el electrocardiograma (ECG) por la prolongación de los intervalos PR, QRS y QT.⁴⁵ En adultos deprimidos se ha encontrado bloqueo aurículo-ventricular (A-V) 2:1 en pacientes con previos bloqueos de rama, con o sin concomitante bloqueo A-V de primer grado.⁴⁶ Niveles plasmáticos de amitriptilina entre 50 ng/ml y 150 ng/ml se asocian con inversión de la onda U y bloqueo A-V 2:1.⁷

Aunque los ATCs actúan dependiendo de la concentración de la droga en el tejido cardíaco,^{14,42} la producción de hidroximetabolitos, es la que se asocia con la aparición de arritmias severas.⁴⁷ Pacientes con metabolismo lento (5-10% de la población europea) o usando otros fármacos inhibidores de las enzimas del citocromo P450, que metabolizan ATCs (ej. 3D6), tienen mayor riesgo de desarrollar arritmias severas.^{14,48-50}

Se ha reportado que los ATCs tienen efectos adversos deprimiendo la función ventricular izquierda. Sin embargo, estos hallazgos son controversiales por la diversidad en la metodología que los investigadores han utilizado para medir la contractilidad ventricular izquierda.⁵¹ Al parecer, el bloqueo adrenérgico produce los cuadros de hipotensión ortostática.⁴⁴

Aunque ésta es usualmente transitoria al iniciar el tratamiento, puede causar complicaciones como caídas y fracturas que podrían empeorar el pronóstico y la calidad de vida de pacientes con patología cardíaca subyacente, multisistémica o en ancianos.⁷ Hipotensión ortostática es referida en 8-24% de los pacientes deprimidos que reciben ATCs. Este porcentaje aumenta hasta 50% en los mismos pacientes cuando tienen falla cardíaca, definida como fracción de eyección (FE) <35%. Si los pacientes no están deprimidos y reciben ATCs por otras razones, el porcentaje de hipotensión baja a 5%.⁴⁶ En pediatría el efecto cardiovascular más común de los ATCs es la taquicardia sinusal, la cual se presenta en uno de cada tres niños.⁴² Aunque se consideran normales las frecuencias de 130 latidos por minuto (lpm) en niños, y 120 lpm en adolescentes, los efectos cardiovasculares de taquicardias persistentes, leves o moderadas, son desconocidos.⁴¹ El intervalo PR usualmente se prolonga en 5%-10% de niños tratados con ATCs, y su duración se correlaciona con los niveles séricos, siendo raros los bloqueos A-V. Prolongación del complejo QRS ocurre en 7-25% de los niños y del intervalo QT en 3-10%.^{3,42,52,53} Se han identificado bloqueos incompletos de conducción intraventricular, particularmente bloqueo de rama derecha hasta en 15% de niños tratados con ATCs.⁴¹ En los niños los ATCs también pueden producir hipertensión arterial (HTA).⁴² La hipótesis de la vulnerabilidad miocárdica al desarrollo de arritmias debido al desequilibrio simpático-parasimpático inducido por los ATCs, ha cobrado vigencia para explicar su asociación con algunos casos de muerte súbita.⁴²

Efectos cardiovasculares de los ISRS

Los inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (ISRS) son el grupo de antidepresivos más utilizado actualmente en el mundo, principalmente porque han demostrado ser efectivos en el tratamiento de los trastornos depresivos y de ansiedad en todas las edades, son bien tolerados y relativamente seguros en casos de sobredosis.^{16,43,54,55}

Son escasos los estudios de los efectos cardiovasculares de la fluoxetina, la sertralina, la paroxetina, la fluvoxamina y el citalopram, en adultos y niños deprimidos, con o sin enfermedad cardiovascular previa. Sin embargo, la evidencia actual, señala que los ISRS son seguros aún en casos de sobredosis.^{42,54,56,62}

En contraste con los ATCs, se cree que los ISRS tienen pocos efectos sobre la conducción cardíaca.⁶³⁻⁶⁹ y se acepta que en adultos, no causan bloqueos de la conducción, ni cambios clínicamente significativos en la frecuencia cardíaca.^{63,70}

Otros antidepresivos

Antidepresivos como la venlafaxina, la mirtazapina, el bupropion, la nefazodona y la reboxetina han demostrado su efectividad en el tratamiento de depresión mayor y trastornos por ansiedad, en adultos.^{71,72} Con la excepción del bupropion, en niños estos antidepresivos son usados frecuentemente, para el tratamiento del TDA, pero no han sido estudiados de una forma controlada.⁷³

Efectos Cardiovasculares

La venlafaxina

Es un derivado de la feniletanolamina que bloquea presinápticamente la recaptación de serotonina y noradrenalina.^{74,75} En 5.5% de pacientes sin patología cardíaca previa que recibían dosis mayores de 200 mg/día se observó un aumento clínicamente significativo de la presión arterial, definido como una elevación ≥ 15 mm Hg de la presión arterial media (PAM) basal o valores ≥ 105 mm Hg en la presión diastólica (PD).⁷⁶ En 2% de los adultos que tomaron < de 100 mg/día de venlafaxina; en 5% de los que tomaron entre 101-200 mg/día; en 6% de los que tomaron 201-300 mg/día y en el 13% de los pacientes tomando más de 300 mg/día se presentaron presiones diastólicas ≥ 90 mm Hg., o un aumento de 10 mm Hg o más, al compararla con los parámetros basales (medidos al menos en 3 ocasiones).⁷⁷

La mirtazapina

Antidepresivo con actividad serotoninérgica post-sináptica. Posee un perfil benigno de efectos cardiovasculares, sin afectar la conducción ni aumentar el peso de los pacientes. Sin embargo, por su reciente aparición (1996), la mayoría de la información disponible sobre sus efectos secundarios se basan en estudios abiertos.^{16,78}

La nefazodona

Es un análogo del trazodone que bloquea el receptor serotoninérgico post-sináptico. A nivel cardiovascular, un estudio reciente realizado en adultos sanos⁷⁹ Abernethy D., 2001) mostró que el QTc no se aumentó con dosis de hasta 600 mg/día; sin embargo la coadministración de loratadina y/o terfenadina aumentó significativamente el QTc. Los efectos cardiovasculares de la nefazodona en sobredosis fueron estudiados en 1,338 niños sin enfermedad cardíaca preexistente. El 25% permaneció asintomático y solo 1.6% presentó hipotensión arterial.⁸⁰

La reboxetina

Este nuevo antidepresivo, el primer inhibidor selectivo de la recaptación de noradrenalina (ISRN), ha demostrado efectividad y seguridad en el tratamiento y mantenimiento de los trastornos depresivos en adultos. Los estudios realizados no muestran efectos sobre la conducción auricular o la repolarización ventricular.^{81,82} No se han reportado cambios en el ECG con dosis terapéuticas,^{83,84} ni existen datos sobre su uso en niños.

El bupropion

Estructural y biológicamente diferente entre los antidepresivos, posee actividad a nivel dopaminérgico y noradrenérgico. Al igual que los nuevos antidepresivos, parece que su perfil de efectos cardiovasculares es benigno.¹⁶

Efectos cardiovasculares de los inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAOs)

Son utilizados en adultos para el tratamiento de los trastornos depresivos, particularmente aquellos con componentes vegetativos (Ej., hipersomnia, hiperfagia) y en trastornos de ansiedad como crisis de pánico y trastornos fóbicos.^{84,85}

Uno de los efectos más temidos de los IMAOs es la posibilidad de desencadenar crisis hipertensivas. Se han

Artículo original

descrito reacciones hipertensivas espontáneas, asociadas a la ingesta de alimentos ricos en tiramina y con el consumo de medicamentos que tienen propiedades simpaticomiméticas.¹⁶ La hipotensión ortostática es común, principalmente al inicio del tratamiento,⁸⁶ presentándose menos durante el manejo con tranilcipromina comparada con la fenelzina.⁸⁷

Inhibidores reversibles de la monoamino oxidasa (IRMAOs)

De los IRMAOs, la moclobemida ha sido la más estudiada. Es un derivado benzamínico, que tiene la ventaja de no aumentar el peso de los pacientes⁸⁸ y a nivel cardiovascular, de tener menos riesgo de producir crisis hipertensivas, cuando se compara con los IMAOs.¹⁶

Recomendaciones en el uso de antidepresivos

Con el uso de ATCs, se deben tener en cuenta los factores de riesgo identificados en la prolongación del intervalo QTc, los cuales incluyen edad (principalmente en ancianos), sexo (más en mujeres), alteraciones hidroelectrolíticas (hipocalemia e hipomagnesemia) y la presencia de antecedentes de isquemia miocárdica, arritmias cardíacas, insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) o la predisposición genética de síndrome de QT prolongado. La Tabla 4 resume los efectos cardiovasculares y las recomendaciones para el monitoreo cardíaco de los ATCs tanto en niños como en adultos.

Aunque los ISRS no afectan significativamente el sistema cardiovascular, pueden interferir con el metabolismo del complejo CP45, ya sea facilitándolo o inhibiéndolo (ej. pueden interactuar con fármacos que se ligan a las proteínas como la digoxina y la warfarina) e incrementar los niveles sanguíneos de algunos fármacos que este sistema metaboliza (Tabla 5).

La venlafaxina, la mirtazapina, el bupropion, la nefazodona y la reboxetina no requieren un monitoreo cardiovascular específico. Antes de prescribirlos se debe tener en cuenta sus interacciones con otros medicamentos.

Se sugiere el control periódico de la presión arterial en pacientes con historia de arritmias o hipertensión arterial

(HTA) tomando venlafaxina. Los pacientes recibiendo IMAOs deben conocer los signos y síntomas tempranos de las crisis hipertensivas con el fin de evitar las complicaciones de su tratamiento tardío. También deben estar familiarizados con los alimentos que contienen altos niveles de tiramina (ej., quesos añejos, salami, pepperoni, pescado, etc.) los cuales deben evitar completamente; aquellos que se deben evitar en grandes cantidades (ej., vino blanco, café, cerveza enlatada, etc.) y con los fármacos de venta libre (principalmente compuestos descongestionantes) que contengan simpaticomiméticos. En casos necesarios, los IMAOs deben administrarse 30 días después de suspender la fluoxetina y 14 días después de suspender otros antidepresivos. En caso que el paciente desarrolle una crisis hipertensiva, el antihipertensivo indicado es la fentolamina.¹⁶ El uso de la nifedipina, en estos casos, es controversial por los riesgos de hipotensión severa, taquicardia refleja e infarto agudo de miocardio (IAM).^{16,90}

Los ansiolíticos

Antes de instaurar un tratamiento ansiolítico deben tenerse en cuenta los síndromes de abstinencia alcohólica, hipertiroidismo, hipoglicemia, feocromocitoma, falla cardíaca y enfermedad cerebrovascular; así como otras patologías médicas que causan o aumentan ansiedad.⁷ Sin embargo, actualmente se utilizan diferentes tipos de fármacos, especialmente los antidepresivos, en el tratamiento de los trastornos de ansiedad. Frecuentemente, componentes no benzodiacepínicos como la buspirona, así como la benzodiacepina, se utilizan solos o como terapia conjunta para los trastornos por ansiedad.^{7,16}

Hipnóticos no benzodiacepínicos y buspirona

La nueva generación de hipnóticos no benzodiacepínicos como el zolpidem, el zopiclone y la buspirona han demostrado ser seguros a nivel cardiovascular,¹⁶ ya que no causan hipotensión u otros síntomas cardiovasculares y exhiben escasos efectos anticolinérgicos.⁷

Tabla 4
Efectos cardiovasculares y recomendaciones para el monitoreo cardíaco de los ATC

Clase de fármaco	Nombres genéricos	Efectos cardíacos	Consideraciones en el monitoreo cardiovascular
Antidepresivos Tricíclicos	Amitriptilina, Amoxapina, Clorimipramina, Desipramina, Doxepina, Imipramina, Nortriptilina, Protriptilina y Trimipramina	<ul style="list-style-type: none"> • Prolongación del QTc, PR, QRS • Taquicardia sinusal • Hipotensión ortostática • Hipertensión en niños • Alteraciones del ritmo 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Antecedentes patológicos y examen físico 2. Historia familiar de enfermedades cardiovasculares y muerte súbita 3. Uso concomitante de otros fármacos 4. ECG basal: <ul style="list-style-type: none"> • Adultos: PR \leq200mseg • Niños: PR \leq200mseg QRS \pm 120mseg y QTc \leq460-480 mseg 5. Seguimiento de ECG 6. Controles de PA y FC <ul style="list-style-type: none"> • Niños: FC: \leq110-130/min PA: < 120/80 mm Hg • Adolescentes: FC: \leq110-130/min PA: <120/90 mm Hg

Adaptada de Gutgesell & colegas⁹ y Wilens & colegas⁸⁸
Castilla R, Castilla S y Castilla W. *Psiquiatría y Salud Integral*. Vol 3, No1. 2003

Benzodiacepinas (BZD)

Son usadas con mucha frecuencia por su efectividad para los trastornos de ansiedad (ej., trastorno por ansiedad generalizada, crisis de pánico) y su relativa seguridad a nivel cardiovascular. Los pacientes con alteraciones cardiovasculares asociadas a dificultad respiratoria, hipoxia o retención de CO₂, pueden presentar episodios confusionales por el efecto de las BZD de reducir la respuesta ventilatoria.¹⁶

Recomendaciones en el uso de ansiolíticos

En ancianos y pacientes debilitados físicamente, deben tenerse en cuenta las complicaciones asociadas al efecto sedante de los ansiolíticos como disminución del tono muscular y la coordinación, que los predisponen a las caídas.⁷

Medicamentos usados en el tratamiento de los trastornos cognitivos

El donepezil y el tacrine son inhibidores sintéticos de la acetilcolinesterasa aprobados, en los Estados Unidos, para el manejo de los trastornos cognitivos asociados a la demencia. Por su acción en la sinápsis colinérgica, pueden producir un aumento en los síntomas dependientes de este neurotransmisor (Ej., visión borrosa, estreñimiento, hipotensión ortostática). Sus efectos a nivel cardiovascular incluyen hipotensión leve y bradicardia.¹⁶

Estimulantes

El metilfenidato, la pemolina y el dextroamfetamina son usados para el tratamiento de niños con TDA. También se usan para el tratamiento de la narcolepsia y como tratamiento adjunto en depresiones resistentes.⁷

En pacientes adultos, los estimulantes pueden producir taquicardia e hipertensión, las cuales, en general, no son clínicamente significativas. Sin embargo, en casos de patología cardiovascular previa se debe realizar un monitoreo ECG periódico.¹⁶ En niños los efectos de las dextroamfetaminas incluyen palpitaciones, aunque un caso de muerte súbita fué descrito en un niño tratado conjuntamente con metilfenidato y clonidina.⁶ La pemolina de magnesio también se ha usado para el tratamiento de TDA.⁹¹

A pesar de no producir efectos cardiovasculares significativos, la asociación de este medicamento con hepatotoxicidad ha limitado su uso.¹⁶

Recomendaciones

Aunque los estimulantes son medicamentos seguros a nivel cardiovascular, durante su prescripción, se deben tener en cuenta las recomendaciones generales (Tabla 7).

Otros: agonistas α_2 adrenergicos La clonidina y la guanfacina

A nivel del sistema nervioso central, la clonidina y la guanfanacina estimulan los receptores adrenérgicos α_2 presinápticos a nivel del locus ceruleus, resultando en una inhibición de la liberación de noradrenalina.⁹² En la psiquiatría, estos fármacos son usados principalmente para el manejo de tics o del ST. Aunque controversiales, también han sido

Tabla 5
Drogas metabolizadas por el complejo citocromo P450

Drogas metabolizadas principalmente por el CYP 3A4

Antiarrítmicos: amioradona, lidocaína, quinidina, propafenona (2D6), disopiramida
Calcio-antagonistas: verapamilo (2D6, 2C19), diltiazem, nifedipina
Antihistamínicos: terfenadina, astemizol, loratadina
Analgésicos opiáceos: alfentanil, codeína (2D6), dextrometorfano (2D6)
Hormonas: progesterona, cortisol, testosterona, etinil estradiol, tamoxifem
Antineoplásicos: paclitaxel
Antibióticos: eritromicina, claritromicina, troleandomicina, dapsona
Inmunosupresores: ciclosporina, tacrolimus
Inhibidores de la bomba de protones: omeprazol (2C)

Drogas metabolizadas principalmente por el CYP 2C

Fenitoína (2C9)
Tolbutamida (2C9)
Warfarina (2C9)
Ibuprofeno (2C9)
Naproxen (2C9)
Diclofenac

Drogas metabolizadas principalmente por el CYP 1A2

Cafeína (2E1, 3A4)
Aminofilina
Teofilina

Drogas metabolizadas principalmente por el CYP 2D6

Propranolol (2C19)
Metoprolol (3A4, 1A2)
Timolol
Mexiletina
Propafenona
Codeína (3A4)
Dextrometorfano (3A4)

Las letras en paréntesis representan las isoenzimas que influyen secundariamente en el metabolismo de los fármacos descritos Adaptado de Ciraulo⁹³

Castilla R, Castilla S y Castilla W. *Psiquiatría y Salud Integral*. Vol 3, No1. 2003

Tabla 6
Recomendaciones generales a nivel cardiovascular en el manejo de psicofármacos

- Antes de iniciar el tratamiento: trazado electrocardiográfico, medir el pulso y la presión arterial (supina y en posición de pie), especialmente en sujetos con condiciones cardíacas pre-existentes y/o con historia familiar de enfermedad cardíaca.
- En casos indicados: recomendar una dieta baja en calorías, con abundantes líquidos, complementada con ejercicio físico. Evitar el aumento de peso producido por algunos psicotrópicos.
- Mantener un adecuado balance hidroelectrolítico. Principalmente en pacientes con restricción sódica o recibiendo diuréticos.
- En pacientes recibiendo otros fármacos se deben formular dosis menores que las recomendadas para adultos jóvenes, por el riesgo de interacciones medicamentosas.
- Considerar que algunos psicotrópicos pueden interferir con el metabolismo del complejo CP450 ya sea facilitándolo o inhibiéndolo.
- Especialmente en pacientes con cancer, SIDA, hepatitis y cirrosis, por la alteración en enzimas hepáticas secundaria a estas patologías, se deben vigilar las interacciones medicamentosas.
- Vigilar la aparición de hiponatremia secundaria al síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SSIHA), la cual se presenta con más frecuencia en ancianos durante las primeras semanas de tratamiento con carbamazepina.
- En los casos de sobredosis, se recomienda monitoreo de signos vitales, función cardíaca, hepática y renal.
- En todos los casos: individualizar el tratamiento.

Adaptada de Willens et al,⁹⁴ Salzman⁷

Castilla R, Castilla S y Castilla W. *Psiquiatría y Salud Integral*. Vol 3, No1. 2003

Artículo original

Tabla 7

Recomendaciones cardiovasculares específicas en el manejo de las drogas psicotrópicas (I)

Grupo	Recomendaciones
Antipsicóticos	<ul style="list-style-type: none"> • En pacientes con problemas cardiovasculares considerar el uso de antipsicóticos con menos efectos adrenérgicos y anticolinérgicos (ej. Haloperidol). • Obtener un ECG antes de iniciar y durante el tratamiento. Vigilar la prolongación del intervalo QTc. Esta prolongación predispone a la aparición de arritmias malignas como Torsades de Pointes (ver Tabla 2). • Controlar el peso e indicar una dieta baja en calorías. • Vigilar su interacción con otros fármacos metabolizados por el sistema del citocromo P450. • Revisar periódicamente el recuento leucocitario en pacientes tratados con clozapina.
Estabilizadores Del humor	<ul style="list-style-type: none"> • Si es posible, evitar el uso de Li en pacientes con alteraciones cardíacas pre-existentes, principalmente con disfunción del nodo sinusal, por el riesgo de precipitar o agravar arritmias ventriculares. El uso de CBZ está contraindicado en pacientes con alteraciones en la conducción A-V • Controlar periódicamente con ECG a los que reciban Li y a pacientes mayores de 50 años o con previa alteración cardiovascular que reciban CBZ. • Controles más frecuentes de litemia deben ser realizados a pacientes tomando antihipertensivos (ej., a metil-dopa y enalapril aumentan los niveles de Li., y verapamilo los disminuye), pacientes con falla cardíaca, con restricción de sodio y los que reciban diuréticos. • Vigilar la función tiroidea y renal en pacientes que reciban Li. La función hepática y el recuento leucocitario en pacientes tratados con VPA y CBZ (suspender los fármacos si el conteo de blancos es \leq a 3000). • Descartar la presencia de síndrome de ovario poliquístico (SOP) en mujeres con alteraciones menstruales y aumento de peso que tomen VPA. • Tener en cuenta las interacciones medicamentosas de estos compuestos (ver Tabla 6) y la unión a proteínas séricas.
Estimulantes	<ul style="list-style-type: none"> • Evitar su prescripción en niños con taquicardia e hipertensión. • Realizar control de ECG cuando los pacientes refieran síntomas como palpitaciones o episodios sincopales. • Control de signos vitales al incrementar las dosis.
Agonistas $\alpha 2$ adrenérgicos y β bloqueadores	<ul style="list-style-type: none"> • Monitorizar periódicamente los signos vitales por el riesgo de bradicardia e hipotensión. • Control de ECG a pacientes con enfermedad cardiovascular pre-existente.
Drogas usadas en Trastornos demenciales	<ul style="list-style-type: none"> • Controlar sus interacciones medicamentosas

Burgess et al.⁹⁵ Evans et al.⁹⁶ Warner et al.⁹⁷ Patel & Salzman,⁹⁸ Renaud et al.⁴¹ Balon,¹⁶ Pacher et al.⁶⁴ Boyer & Blumhardt,⁵⁶ Wilens et al.⁴² Patcher et al.⁹⁹ y Kline.⁹⁰
Castilla R, Castilla S y Castilla W. *Psiquiatría y Salud Integral*. Vol 3, No 1. 2003

Tabla 8

Recomendaciones cardiovasculares específicas en el manejo de psicofármacos (II)

Grupo	Recomendaciones
Antidepresivos tríciclicos	<ul style="list-style-type: none"> • Considerar la prescripción en pacientes con patología cardíaca de base, siendo contraindicada en casos de bloqueo aurículo-ventricular parcial o total y síndrome de Wolff-Parkinson-White, anomalías estructurales cardíacas y trastornos significativos del ritmo. • Obtener un trazado electrocardiográfico (ECG) antes de iniciar y durante el tratamiento. El ECG debe repetirse cuando se aumente la dosis (50-100 mg de imipramina o sus equivalentes en adultos y menores aumentos en niños). • Vigilar la prolongación del intervalo QTc. Esta prolongación predispone a la aparición de arritmias malignas como Torsades de Pointes (ver Tabla 2). • En adultos, considerar el uso de estimulantes (dextroanfetaminas o metilfenidato) en pacientes con buena respuesta a los ATCs que presenten solo hipotensión como efecto secundario. Los estimulantes pueden aumentar la actividad antidepresiva y mejorar el ortostatismo. • Vigilar su interacción con otros fármacos metabolizados por el sistema del citocromo P450.
Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina	<ul style="list-style-type: none"> • Controlar periódicamente con ECG solo a los pacientes deprimidos con severo compromiso cardiovascular, niños con malformaciones cardíacas congénitas, pacientes con alteraciones electrocardiográficas severas y pacientes comprometidos en múltiples sistemas que usan polifarmacoterapia. • Vigilar su interacción con otros fármacos metabolizados por el sistema del citocromo P4507. • Considerar la posibilidad de prolongación del intervalo QTc (ver Tabla 2).
Inhibidores de la Monoamino Oxidasa	<ul style="list-style-type: none"> • Evitar medicamentos y alimentos que contengan Tiramina por el riesgo de crisis hipertensivas. • Usar Fentolamina en bolos endovenosos, 2.5-5.0 mg cada 5-15 minutos o nitroprusiato en dosis de 0.25-1 mg/kg/min para el manejo de las crisis hipertensivas, hasta lograr la reducción del 30-40% en la presión arterial. Es controversial el uso de nifedipina en estos casos, por los riesgos de hipotensión severa, taquicardia refleja e infarto agudo de miocardio (IAM). • Disminuir o fragmentar las dosis de IMAOs e indicar el uso de medias compresivas para disminuir la hipotensión postural transitoria debida a los IMAOs. • Iniciar IMAOs 14 días después de suspender otros ATCs y 30 días después de la fluoxetina.
Nuevos antidepresivos	<ul style="list-style-type: none"> • Controlar con ECG a pacientes severamente comprometidos a nivel cardiovascular . • Tomar periódicamente la presión arterial a pacientes que reciban venlafaxina y reboxetina. Preferir un antihipertensivo de tipo calcioantagonista o inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) en los casos de pacientes con buena respuesta antidepresiva que desarrollen hipertensión secundaria al uso de venlafaxina. • Vigilar la prolongación del intervalo QTc. (ver Tabla 2).

Burgess et al.⁹⁵ Evans et al.⁹⁶ Warner et al.⁹⁷ Patel & Salzman,⁹⁸ Renaud et al.⁴¹ Balon,¹⁶ Pacher et al.⁶⁴ Boyer & Blumhardt,⁵⁶ Wilens et al.⁴² Patcher et al.⁹⁹ y Kline.⁹⁰
Castilla R, Castilla S y Castilla W. *Psiquiatría y Salud Integral*. Vol 3, No 1. 2003

utilizados para manejar la agresividad e hiperactividad en niños con TDA.⁹¹ En adultos con trastornos adictivos, la clonidina es una alternativa en el tratamiento de síntomas inducidos por la supresión de drogas (Ej., alcohol, cocaína).¹⁶

Se han descrito dos tipos de patrones cardiovasculares inducidos por el uso de clonidina. Uno se describe como disminución de la frecuencia cardíaca, presión arterial y enlentecimiento del ECG (relacionado con sedación y fatiga); y el otro es descrito como taquicardia y taquipnea (relacionado con ansiedad y agitación).⁹³ Los pacientes con enfermedad cardíaca pre-existente, bradicardia o alteraciones de la conducción cardíaca son más susceptibles al primer patrón descrito.

Recomendaciones

En adultos tratados con clonidina, se ha descrito ortostatismo e hipertensión de rebote.¹⁶ Las recomendaciones generales se aplican para minimizar sus efectos secundarios (Tabla 7).

Beta-bloqueadores

En la psiquiatría, los bloqueadores beta adrenérgicos como el propanolol, el metoprolol, el nadolol y el atenolol son usados para el tratamiento de algunas manifestaciones somáticas de los trastornos de ansiedad (Ej., taquicardia severa en pacientes con ansiedad social), en el tratamiento del temblor inducido por Li y en el manejo de la acatisia. En combinación con las benzodiacepinas, se utilizan en el manejo de la abstinencia alcohólica y en algunos casos para el tratamiento de violencia y agitación en pacientes con patologías orgánicas.¹⁶

Aunque en individuos sanos los efectos no son clínicamente significativos, bradicardia, hipotensión y falla cardíaca pueden presentarse en pacientes ancianos, con historia de patología previa como IAM, bloqueos de conducción o miocarditis. Otros efectos sobre la circulación coronaria, han sido bien caracterizados y descritos, pero escapan al objetivo de este capítulo.

Recomendaciones

En pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular se recomienda el control de signos vitales al inicio y durante el tratamiento. Deben hacerse consideraciones al combinarlos con otros medicamentos que compartan el metabolismo enzimático del complejo CP450 (ver Tablas 4 y 5). Por ejemplo, los β bloqueadores son metabolizados por isoenzimas 3D6 del complejo CP450 y también por algunos ISRS como la fluoxetina y la paroxetina. El uso de estos dos grupos de medicamentos puede aumentar los efectos de los β bloqueadores e inducir hipotensión severa, por lo cual, la dosis de β bloqueadores debe ser reducida.

Recomendaciones Generales

Son resumidas en las Tablas 6, 7 y 8. **PSI**

Bibliografía

1. Reilly J., Ayis S., Ferrier I., Jones S., and Thomas S. QTc-interval abnormalities and psychotropic drug therapy in psychiatric patients. *Lancet*.2000;355:1048-1052
2. Burggraf G. Are psychotropic drugs at therapeutic levels a concern for cardiologists?. *Can J Cardiology*. 1997;13:75-80
3. Biederman J, Thisted R, Greenhill LL, Ryan N. Estimation of the association between desipramine and the risk for sudden death in 5- to 14-year-old children. *J Clin Psychiatry* 1995;56:87-93
4. Popper C, Zimnitzky B. Sudden death putatively related to desipramine treatment in youth: a fifth case and a review of speculative mechanisms. *J Child Adolesc Psychopharmacol*.1995;5:283-300
5. Werry J., Biederman J., Thisted R, Greenhill L, Ryan N. Resolved: cardiac arrhythmias make desipramine an unacceptable choice in children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1995;34:1239-1245; discussion 1245-1248
6. Gutgesell H., Atkins D.,Barst R.,Buck M., Franklin W., Humes R., Ringel R., Shaddy R.and Taubert K. Cardiovascular monitoring of children and adolescents receiving psychotropic drugs: A statement for healthcare professionals from the Committee on Congenital Cardiac Defects, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Circulation*. 1999;99: 979-82.
7. Salzman C. Basic issues in treating older patients. In C. Salzman (Ed.) *Psychiatric medications for older adults*. (1st ed.,pp.1-14) New York: The Guilford Press.
8. Saltz BL. Woerner MG. Robinson DG. Kane JM. Side effects of antipsychotic drugs. Avoiding and minimizing their impact in elderly patients. *Postgraduate Medicine*. 2000;107:169-72, 175-8.
9. Jibson MD. Tandon R. New atypical antipsychotic medications. *Journal of Psychiatric Research*. 1998;32:215-28.
10. Lipscomb P. Cardiovascular side effects of phenothiazines and tricyclic antidepressants. A review with precautionary measures. *Postgraduate Medicine*. 1980;67:189-92
11. Fowler NO. McCall D. Chou TC. Holmes JC. Hanenson IB. Electrocardiographic changes and cardiac arrhythmias in patients receiving psychotropic drugs. *American Journal of Cardiology*. 1976;7:223-30
12. Levinson DF. Simpson G. Sequelae of neuroleptic malignant syndrome. *Biological Psychiatry*. 1987;22:237-8
13. Walker B, Singleton C, Bursill J, et al. Inhibition of the human ether-a-go-go related gene (HERG) potassium channel by cisapride: affinity for open and inactivated states. *Br J Pharmacol*. 1999;127:243-51
14. Tie H, Walker BD, Valenzuela SM, Breit SN, Campbell TJ. The heart of psychotropic drug therapy. *Lancet*. 2000;355:1825
15. Roose SP. Considerations for the use of antidepressants in patients with cardiovascular disease. *American Heart Journal*.2000;140(4 Suppl):84-8
16. Yeragani VK. Balon R. Pohl R. Ramesh C. Depression and heart rate variability. *Biological Psychiatry*. 1995;38:768-70
17. Agelink MW. Malessa R. Kamcili E. Zeit T. Lemmer W. Bertling R. Klieser E. (1998). Cardiovascular autonomic reactivity in schizophrenics under neuroleptic treatment: A potential predictor of short-term outcome?. *Neuropsychobiology*. 1998;38:19-24
18. Bredbacka PE. Paukkala E. Kinnunen E. Koponen H. Can severe cardiorespiratory dysregulation induced by clozapine monotherapy be predicted?. *International Clinical Psychopharmacology*. 1993;8:205-6
19. Killian JG. Kerr K. Lawrence C. Celermajer DS. Myocarditis and cardiomyopathy associated with clozapine. *Lancet*. 1999;354:1841-5 20
20. Acri A., Henretig F. Effects of risperidone in overdose. *American Journal of Emergency Medicine*. 1998;16:498-501
21. Woosley RL. Sale M. QT interval: a measure of drug action. *American Journal of Cardiology*. 1993;72:36B-43B
22. Munro PT. Graham CA. Torsade de pointes. *Emergency Medicine Journal*. 2002;19:485-6
23. Labbate LA. Warden DL. Common psychiatric syndromes and pharmacologic treatments of traumatic brain injury. *Current Psychiatry Reports*. 2000;2:268-273.
24. Roden DM. A practical approach to torsade de pointes. *Clinical Cardiology*. 1997;20:285-90 www.torsades.org
25. Goodwin FK. Rationale for long-term treatment of bipolar disorder and evidence for long-term lithium treatment. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2000;63:5-12
26. Tilkian AG. Pfeifer JF. Barry WH. Lipton MJ. Hultgren H(1976). The effect of coronary bypass surgery on exercise-induced ventricular arrhythmias. *American Heart Journal*. 1976;92:707-14.
27. Mitchel J. Vasadze GS. Dumbadze GG. Cammann H. Dumde GB. Freude M. Hiller E. Koch B. Lange V. Measurement of psychophysiological and personality factors in men with ischaemic heart disease. *Activitas Nervosa Superior*. 1982;Suppl 3(Pt 2):295-300.

Artículo original

28. Apfelbaum JD, Caravati EM, Kerns WP, Bossart PJ, Larsen G. Cardiovascular effects of carbamazepine toxicity. *Annals of Emergency Medicine*. 1995;25:631-5.
29. Bowden CL, Brugger AM, Swann AC, Calabrese JR, Janicak PG, Petty F, Dilsaver SC, Davis JM, Rush AJ, Small JG. Efficacy of divalproex vs lithium and placebo in the treatment of mania. The Depakote Mania Study Group. *JAMA*. 1994;271:918-24.
30. Kowatch RA, Suppes T, Carmody TJ, Bucci JP, Hume JH, Kromelis M, Emslie GJ, Weinberg WA, Rush AJ. Effect size of lithium, divalproex sodium, and carbamazepine in children and adolescents with bipolar disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2000;39:713-20.
31. Janicak P, Sharma R, Pandey G, Davis J. (1998). Verapamil for the treatment of acute mania: a double-blind, placebo-controlled trial. [Clinical Trial. Journal Article. Randomized Controlled Trial] *American Journal of Psychiatry*. 1998;155:972-3
32. Richens A. Safety of lamotrigine. *Epilepsia*. 35:S37-40
33. Soelberg Sorensen P, Hammer M. Effects of long-term carbamazepine treatment on water metabolism and plasma vasopressin concentration. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 1984;26:719-22
34. Faisy C, Guerot E, Diehl JL, Rezgou N, Labrousse J. Carbamazepine-associated severe left ventricular dysfunction. *Journal of Toxicology - Clinical Toxicology*. 2000;38:339-42
35. Dahlgren E, Landin K, Krotkiewski M, Holm G, Janson P. Effects of two antiandrogen treatments on hirsutism and insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction*. 1998;13:2706-11
36. Birmaher B, Ryan ND, Williamson DE, Brent DA, Kaufman J. Childhood and adolescent depression: a review of the past 10 years. Part II. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 1996;35:1575-83.
37. Yuen A, Lund G., Weatherley B., et al., (1992). Sodium valproate acutely inhibits lamotrigine metabolism. *Br J Clin Pharmacol*. 1992;33:511-513
38. Samara E., Granneman R., Witt G., et al. Effect of valproate on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of lorazepam. *J. Clin Pharmacol*. 1997;37:442-450
39. Delgado-Escueta a., Janz D. Consensus guidelines: preconception counseling, management and care of the pregnant women with epilepsy. *Neurology*. 1992;44: 149-160
40. Rudorfer M., Manji H. and Potter W. (1994). Comparative tolerability profiles of the newer versus older antidepressants. *Drug Safety*. 1994;10:18-46
41. Renaud J., Axelson D. and Birmaher B. A risk-benefit assessment of pharmacotherapies for clinical depression in children and adolescents. *Drug Safety*. 1999;20:59-75
42. Wilens TE, Biederman J, Baldessarini RJ, Geller B, Schleifer D, Spencer TJ, Birmaher B, Goldblatt A. Cardiovascular effects of therapeutic doses of tricyclic antidepressants in children and adolescents. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 1996;35:1491-501
43. Hirschfeld RM. (1999). Efficacy of SSRIs and newer antidepressants in severe depression: comparison with TCAs. *Journal of Clinical Psychiatry*. 1999;60:326-35
44. Preskorn S. and Burke M. Somatic therapy for major depressive disorder: selection of an antidepressant. *Journal of Clinical Psychiatry*. 1992;53:5-18
45. Roose S., Spatz E. Treatment of depression in patients with heart disease. *Journal of Clinical Psychiatry*. 1999;60:34-7
46. Glassman A., Roose S., Giardina E., Walsh B., Woodring S. and Bigger J. Tricyclic antidepressants in depressed patients with cardiac conduction disease. *Archives of General Psychiatry*. 1987;44:273-5
47. Shader RI, von Moltke LL, Schmider J, Harmatz JS, Greenblatt DJ. The clinician and drug interactions--an update. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 1996;16:197-201
48. Thum T, Borlak J. (2000) Cytochrome P450 mono-oxygenase gene expression and protein activity in cultures of adult cardiomyocytes of the rat. *British Journal of Pharmacology*. 2000;130:1745-52
49. Viskin S., Roman F. & Roden D. Drug-Induced Torsades de Pointes. In www.medscape.com/HOL/articles/2000/11/hol53/hol53-01.html
50. Hancox J. and Witchel H. Psychotropic drugs, HERG, and the heart. *Lancet*. 2000;356(9227):428
51. Biggs JT. Clinical pharmacology and toxicology of antidepressants. *Hospital Practice*. 1978;13:79-84
52. Fletcher BJ, Dunbar S, Coleman J, Jann B, Fletcher GF. Cardiac precautions for non-acute inpatient settings. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*. 1993;72:140-3
53. Schoeder H, Friedrich M, Topp H. Myocardial viability: what do we need?. *European Journal of Nuclear Medicine*. 2000;20:792-803
54. Roose, SP, Laghrissi-Thode, F, Kennedy, JS et al. Comparison of Paroxetine and Nortriptyline in Depressed Patients With Ischemic Heart Disease. *Year Book of Psychiatry & Applied Mental Health*. 1999:356-357
55. Leonard B (1997). Noradrenaline in basic models of depression. *European Neuropsychopharmacology*. 7 Suppl 1:S11-6; discussion S71-3
56. Boyer WF, Blumhardt CL. The safety profile of paroxetine. *Journal of Clinical Psychiatry*. 1992;53:61-6
57. Martin DE, Zussman BD, Everitt DE, Benincosa LJ, Etheredge RC, Jorkasky DK. Paroxetine does not affect the cardiac safety and pharmacokinetics of terfenadine in healthy adult men. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 1997;17:451-9
58. Hewer W, Rost W, Gattaz WF. Cardiovascular effects of fluvoxamine and maprotiline in depressed patients. *European Archives of Psychiatry & Clinical Neuroscience*. 1995;246:1-6
59. Shapiro PA, Lesperance F, Frasure-Smith N, O'Connor CM, Baker B, Jiang JW, Dorian P, Harrison W, Glassman AH. An open-label preliminary trial of sertraline for treatment of major depression after acute myocardial infarction (the SADHAT Trial). *Sertraline Anti-Depressant Heart Attack Trial*. *American Heart Journal*. 1999;137:1100-6
60. Favre MP, Sztajzel J, Bertschy G. Bradycardia during citalopram treatment: a case report. *Pharmacological Research*. 1999;39:149-50
61. Warrington SJ, Lewis Y. Cardiovascular effects of antidepressants: studies of paroxetine in healthy men and depressed patients. *[International Clinical Psychopharmacology]*. 1992;6:59-64
62. Klein-Schwartz W, Anderson B. Analysis of sertraline-only overdoses. *American Journal of Emergency Medicine*. 1996;14:456-8
63. Cooper GL. The safety of fluoxetine: an update. *Br J Psychiatry*. 1988;153:77-86.
64. Pacher P, Ungvari Z. Use of selective serotonin reuptake inhibitors and myocardial infarction. *Circulation*. 2002;105:e84
65. Popli AP, Baldessarini RJ, Cole JO. Interactions of serotonin reuptake inhibitors with tricyclic antidepressants. *Archives of General Psychiatry*. 1994;51:666-7
66. Cohn C., Shrivastava R., Mendels J., Cohn J., Fabre L., Claghorn J., Dessain E., Itil T. and Laitin A. Double-blind, multicenter comparison of sertraline and amitriptyline in elderly depressed patients. *Journal of Clinical Psychiatry*. 1990;51:28-33
67. McDougle C, Naylor S, Cohen D, Volkmar F, Heninger G, Price L. A double-blind, placebo-controlled study of fluvoxamine in adults with autistic disorder. *Archives of General Psychiatry*. 1996;53:1001-8
68. Reimherr FW, Chouinard G, Cohn CK, Cole JO, Itil TM, LaPierre YD, Masco HL, Mendels J. Antidepressant efficacy of sertraline: a double-blind, placebo- and amitriptyline-controlled, multicenter comparison study in outpatients with major depression. *Journal of Clinical Psychiatry*. 1990;51:18-27
69. Upward JW, Edwards JG, Goldie A, Waller DG. Comparative effects of fluoxetine and amitriptyline on cardiac function. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 1988;26:399-402
70. Fisch C. Effect of fluoxetine on the electrocardiogram. *J Clin Psychiatry*. 1985;46:42-44.
71. Ban TA, Gaszner P, Aguglia E, et al. Clinical efficacy of reboxetine: a comparative study with desipramine, with methodological considerations. *Human Psychopharmacol Clin*. 1998;13:S29-S39.
72. Moller HJ. Anxiety associated with comorbid depression. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2002;63:22-6
73. Higgins B, Patel P, Bach DS. Effect of pharmaceutical services on adherence to criteria-for-use guidelines in the operating room. Article. Practice Guideline. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 1999;56:977-82.
74. Holliday S, Benfield P. Venlafaxine. A review of its pharmacology and therapeutic potential in depression. *Drugs*. 1995;49:280-94
75. Bernardo M, Navarro V, Salva J, Arrufat FJ, Baeza I. Seizure activity and safety in combined treatment with venlafaxine and ECT: a pilot study. *Journal of ECT*. 2000;16:38-42
76. Feighner JP. Cardiovascular safety in depressed patients: focus on venlafaxine. *Journal of Clinical Psychiatry*. 56(12):574-9
77. Rudolph RL, Derivan AT. The safety and tolerability of venlafaxine hydrochloride: analysis of the clinical trials database. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 1995;16:54S-59S
78. Smith WT, Glaudin V, Panagides J, Gilvary E. Mirtazapine vs. amitriptyline vs. placebo in the treatment of major depressive disorder. *Psychopharmacology Bulletin*. 1990;26:191-6
79. Abernethy DR, Barbey JT, Franc J, Brown KS, Feirrer I, Ford N, Salazar DE. Loratadine and terfenadine interaction with nefazodone: Both antihistamines are associated with QTc prolongation. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2000;69:96-103
80. Benson BE, Mathiason M, Dahl B, Smith K, Foley MM, Easom LA, Butler AY. Toxicities and outcomes associated with nefazodone poisoning: an analysis of 1,338 exposures. *American Journal of Emergency Medicine*. 2000;18:587-92
81. Edwards DMF, Pellizzoni C, Breuel HP, Berardi A, Castelli MG, Frigerio E, et al. Pharmacokinetics of reboxetine in healthy volunteers: single oral doses, linearity and plasma protein binding. *Biopharm Drug Dispos*.

- 1995;16:443-60.
82. Denolle T, Pellizzoni C, Jannuzzo MG, Poggesi I. Hemodynamic effects of reboxetine in healthy male volunteers. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 1995;66:282-7.
 83. Massana J. Reboxetine versus fluoxetine: an overview of efficacy and tolerability. *J Clin Psychiatry*. 1998;59:8-10.
 84. Bunney WE, Goodwin FK, Murphy DL. Affective illness: two decades of psychobiological investigations. *Pharmacopsychiatry*. 1992;25:10-385
 - Versiani M. Pharmacotherapy of dysthymic and chronic depressive disorders: overview with focus on moclobemide. *Journal of Affective Disorders*. 1998;51:323-32
 86. Cockhill LA, Remick RA. Blood pressure effects of monoamine oxidase inhibitors--the highs and lows. *Canadian Journal of Psychiatry - Revue Canadienne de Psychiatrie*. 1987;32:803-8
 87. Remick RA, Froese C, Keller FD. Common side effects associated with monoamine oxidase inhibitors. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. 1987;13:497-504
 88. Bakish D, Bradwejn J, Nair N, McClure J, Remick R, Bulger L. A comparison of moclobemide, amitriptyline and placebo in depression: a Canadian multicentre study. *Psychopharmacology*. 1992;106:S98-101.
 89. Ciraulo D, Lind L, Salzman C, Pilon R, Elkins R. Sodium nitroprusside treatment of ECT-induced blood pressure elevations. [Journal Article] *American Journal of Psychiatry*. 1998;135:1105-6
 90. Kline NS, Cooper TB, Suckow RF, Hallstrom C, Brebbia DR. Protection of patients on MAOI's against hypertensive crises. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 1998;1:410-1
 91. Manos MJ, Short EJ, Findling RL. Differential effectiveness of methylphenidate and Adderall in school-age youths with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 1999;38:813-9
 92. Gold M, Kleber H. Clinical utility of clonidine in opiate withdrawal: a study of 100 patients. *Progress in Clinical & Biological Research*. 1981;71:299-306.
 93. Cantwell D, Swanson J, Connor D. Case study: adverse response to clonidine. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 1997;36:539-44
 94. Wilens TE, Biederman J. The stimulants. *Psychiatric Clinics of North America*. 1992;15:191-222
 95. Burgess Bigger JT Jr. Implications of the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial for antiarrhythmic drug treatment. *Am J Cardiol*. 1990;65:3D-10D.
 96. Evans DA. The epidemiology of dementia and Alzheimer's disease: an evolving field. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1996;44:1482-3
 97. Warner JP, Barnes TR, Henry JA. Electrocardiographic changes in patients receiving neuroleptic medication. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1996;93:311-3
 98. Patel J, and Salzman C. Appendix C: Drug interactions with psychotropic medications. In C. Salzman (Ed.), *Clinical geriatric psychopharmacology*. 1998;(3rd ed., pp. 553-578-20). Baltimore: Williams & Willins.
 99. Uhlenhuth EH, Balter MB, Ban TA, Yang K. Trends in recommendations for the pharmacotherapy of anxiety disorders by an international expert panel, 1992-1997. *European Neuropsychopharmacology*. 1999;9:S393-8]
 100. Isojarvi J., Laatikainen T., Pakarinen A., et al. (1993). Polycystic ovaries and hyperandrogenism in women taking valproate for epilepsy. *N. Engl J. Med*; 1993;329: 1383-1388

Materiales Recomendados

Baillie T, and Scheffels P. (1995). Valproic acid: Chemistry and biotransformation, in *Antiepileptic Drugs*, 4th ed. Levy R., Mattson R. and Meldrum B. eds. Pp 589-604, Raven Press Ltd., New York.

Edwards JG, Dinan TG, Waller DG, Greentree SG. (1996). Double-blind comparative study of the antidepressant, unwanted and cardiac effects of minaprine and amitriptyline. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 42(4):491-8

Sanguinetti M, Jiang C, Curran M, Keating M (1995). A mechanistic link between an inherited and an acquired cardiac arrhythmia. HERG encodes the I_{Kr} potassium channel. *Cell*; 81:299-307

Findling RL, Dogin JW. (1998). Psychopharmacology of ADHD: children and adolescents. *Journal of Clinical Psychiatry*. 59 Suppl 7:42-9.

Keating M., Sanguinetti M (1996). Molecular genetic insights into cardiovascular disease. *Science* 272:681-685

Lebowitz B., Pearson J. and Cohen G.(1998). Older Americans and their illness. In C. Salzman (Ed.), *Clinical geriatric psychopharmacology* (3rd ed., pp. 3-20). Baltimore: Williams & Willins.

Valenzuela C, Sanchez-Chapula J, Delpon E, Elizalde A, Perez O, Tamargo J. (1994). Imipramine blocks rapidly activating and delays slowly activating K⁺ current activation in guinea pig ventricular myocytes. *Circ Res* 74: 687-99.

Roden DM. (1997). A practical approach to torsade de pointes. *Clinical Cardiology*. 20(3):285-90

Uhlenhuth EH, Balter MB, Ban TA, Yang K. (1999). Trends in recommendations for the pharmacotherapy of anxiety disorders by an international expert panel, 1992-1997. *European Neuropsychopharmacology*. 9 Suppl 6:S393-8

Kuhs H, Rudolf GAE. Cardiovascular effects of paroxetine. *Psychopharmacology*. 1990;102:379-382.

Versiani M, Amrein R, Montgomery SA. (1997). Social phobia: long-term treatment outcome and prediction of response--a moclobemide study. *International Clinical Psychopharmacology*. 12(5):239-54