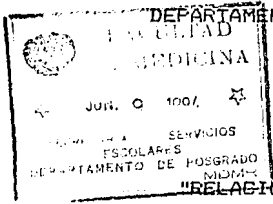


11241

4
20

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA



TITULO DE LA TESIS:

"RELACION DE NIVELES SERICOS DE ANTIDEPRESIVOS
TRICICLICOS Y CAMBIOS ELECTROCARDIOGRAFICOS
EN TRASTORNOS AFECTIVOS"

PRESENTA:

DR. BENITO GAXIOLA CAMACHO.

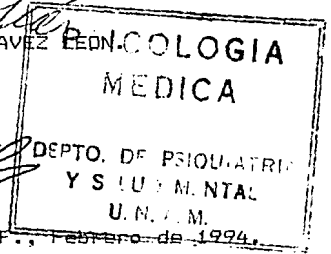
PARA OBTENER EL TITULO EN LA ESPECIALIDAD DE PSIQUIATRIA

TUTOR TEORICO:

DR. HECTOR A. ORTEGA SOTO

TUTOR METODOLOGICO:

DR. ENRIQUE CHAVEZ



Cd. Universitaria, México, D.F., Febrero de 1994.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

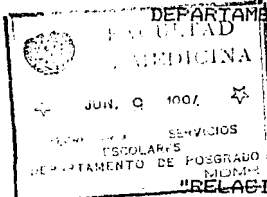
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

11241

4
20

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA



TITULO DE LA TESIS:

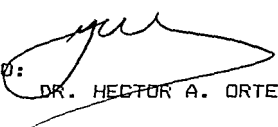
"RELACION DE NIVELES SERICOS DE ANTIDEPRESIVOS
TRICICLICOS Y CAMBIOS ELECTROCARDIOGRAFICOS
EN TRASTORNOS AFECTIVOS"

PRESENTA:

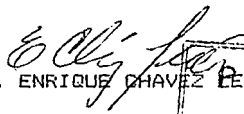
DR. BENITO GAXIOLA CAMACHO.

PARA OBTENER EL TITULO EN LA ESPECIALIDAD DE PSIQUIATRIA

TUTOR TEORICO:


DR. HECTOR A. ORTEGA SOTO

TUTOR METODOLOGICO:


DR. ENRIQUE CHAVEZ LEON

PSIQUIATRIA
Y SALUD MENTAL
MEDICA

DEPTO. DE PSIQUIATRIA
Y SALUD MENTAL
U.N.A.M.

Cd. Universitaria, México, D.F., Febrero de 1994.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INDICE

Concepto	Página
Título -----	1
Hipótesis -----	2
Objetivo -----	2
Introducción -----	3
Material y Método -----	7
Resultados -----	9
Discusión -----	19
Conclusiones -----	21
Bibliografía -----	22

TITULO

"RELACION DE NIVELES SERICOS DE ANTIDEPRESIVOS
TRICICLICOS Y CAMBIOS ELECTROCARDIOGRAFICOS
EN TRASTORNOS AFECTIVOS"

HIPOTESIS

Los antidepresivos tricíclicos (ATC), de acuerdo a su nivel sérico, producen alteraciones en la conducción cardíaca.

OBJETIVO

Correlacionar niveles séricos de los antidepresivos tricíclicos (ATC) con cambios electrocardiográficos.

Determinar los cambios electrocardiográficos más frecuentes asociados al uso de antidepresivos tricíclicos.

INTRODUCCION

La depresión, o bien como categoría existencial de la esencia humana, o bien como enfermedad afectiva; ha requerido del uso de la farmacoterapia en aquellas circunstancias en las cuales el existir es el agobio del devenir, la devaluación del yo, el decrepito del alma y el cese del fuego libidinal. El eléboro usado por Helena para Telémaco, el uso del opio en Asia, la hidroterapia en la Edad Media, los bromuros y las bebidas alcohólicas en las diferentes culturas, han sido utilizados como elementos terapéuticos en la Depresión (1).

El iminodibencilo, estructura básica de los antidepresivos tricíclicos (ATC), fué sintetizado en 1891 por Thiele y Holzinger. Permaneció por más de 50 años sin investigarse; hasta que en 1951, los laboratorios Geigy lo utilizaron en investigación como antihistamínico, no obteniendo resultados como tal. Por la semejanza de su estructura con la clorpromazina, fue ensayado en estudios clínicos en la esquizofrenia, no se obtuvieron resultados positivos en éste padecimiento. Sin embargo, Kuhn (2), observó que los síntomas depresivos en los pacientes esquizofrénicos habían mejorado, y subsecuentemente se llevaron a cabo ensayos clínicos para confirmar el efecto antidepresivo de esta droga (3). La imipramina se introdujo al mercado europeo en 1958 y un año después en América.

La hipótesis catecolaminérgica de los trastornos afectivos, que asume que en la manía hay exceso de Norepinefrina (NE), y en la depresión deficiencia (1965) (4), y las observaciones de que la reserpina como antihipertensivo causaba la depresión (5), llevaron a la conclusión que al parecer las drogas que causan depleción o inactivación de NE, causan depresión; mientras que las drogas que aumentan o potencializan la NE son antidepresivos (6). Esto sugirió el mecanismo de acción de la imipramina (IMI), primer producto sintetizado de los antidepresivos tricíclicos.

Posteriormente fueron llevados a cabo estudios clínicos para demostrar el efecto antidepresivo de los tricíclicos (7), observándose que la imipramina (8, 9, 10): a) Potencializa el efecto periférico de las catecolaminas, b) Revierte el síndrome reserpínico en animales, y c) Bloquea la recaptura de NE exógena y serotonina (5-HT) al tejido cerebral.

El tratamiento de la depresión, especialmente la de tipo biológico, se ha revolucionado por la introducción de las drogas antidepresivas. Las 2 principales clases son los antidepresivos tricíclicos (ATC), que son muy usados y los inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO) que son mucho menos populares (11,19,20,23,24,26,32). Los 2 grupos de compuestos son completamente eficaces, tal vez una cuarta parte de los pacientes no responden a la medicación (32). Sus principales desventajas, sin embargo, son los efectos indeseables(11,19,32), cuyo rango van desde quejas leves como sequedad de boca, constipación y vértigo, hasta reacciones severas con toxicidad marcada(19,23,32).

Se han desarrollado nuevas drogas denominadas "Antidepresivos de la segunda generación", tratando de evitar algunos o todos estos efectos colaterales, pero sin mucho progreso en su eficacia a la ya alcanzada. ¿ Se han alcanzado progresos en las tasas riesgo/beneficio de los antidepresivos?(11,32).

El espectro de los efectos colaterales de los antidepresivos refleja la plétora de sus acciones farmacológicas (11,22,32). Por ejemplo los antidepresivos tricíclicos (ATC) inhiben la recaptura de norepinefrina y serotonina en la hendidura sináptica, con lo cual se prolonga su acción y causan cambios secundarios en la disposición del receptor en la sinapsis (11,22,32). No obstante, los ATC tienen también efectos antimuscarínicos, antiadrenérgicos y antihistamínicos. Similarmente los IMAO bloquean otras enzimas además de la monoaminooxidasa.

Es de particular importancia en el uso clínico que los antidepresivos tienen efectos cardiovasculares definidos (11-18,21-23,25,28,29,31,32), y algunas veces bastante marcados. Estos no solamente resultan de acciones en los varios tipos de receptores, sino también, especialmente en dosificaciones altas (24,30); de efectos directos en el miocardio y en los mecanismos de conducción del corazón (13,14,16-18,29).

Los efectos más comunes son sobre la presión sanguínea y son usualmente menores (21,22). La baja en la presión sanguínea permanente puede tener consecuencias más serias en los pacientes ancianos (23,26,28), quienes pueden estar más propensos a padecerla si están recibiendo un ATC.

Con los IMAO la hipotensión arterial puede ser la limitación en cuanto a la dosis (23,24). Además, los problemas pueden ser causados por interacción con aminas simpaticomiméticas y con algunos alimentos, los cuales pueden incrementar la presión sanguínea alarmantemente (23-25).

Las anomalías en la conducción cardíaca, disrritmias y efectos en la contractilidad cardíaca, pueden ser un problema particular en personas ancianas y en aquellos pacientes con problemas cardíacos preexistentes (16-19,25,28,32). Como la incidencia de la depresión se incrementa con la edad (32), esta es una importante consideración en la práctica clínica.

Otro efecto cardiovascular atribuible de los antidepresivos es la muerte súbita, pero existe controversia si éste es un riesgo real o no (21,25,29-30,32). No obstante, en dosis altas hay una indudable toxicidad cardiovascular (21,25,30). Este es un problema clínico importante, porque los pacientes deprimidos son los que más comunmente intentan suicidio (32), y cuando ellos hacen eso, a menudo usan las drogas que más fácilmente tienen a la mano, como los antidepresivos.

El propósito de éste estudio, es investigar la correlación que existe entre los niveles séricos de antidepresivos tricíclicos y cambios electrocardiográficos, comparando los resultados con los hallazgos previos reportados en la Literatura.

MATERIAL Y METODO

El ensayo clínico se llevó a cabo en 7 pacientes hospitalizados, en Servicios clínicos del Instituto Mexicano de Psiquiatría; 3 de sexo masculino y 4 de sexo femenino, quienes reunieron los criterios de inclusión para éste estudio; de edad entre 18 y 60 años; con el diagnóstico de depresión mayor episodio único (n=4), y episodio depresivo mayor recurrente (n=3), según criterios de la Asociación Psiquiátrica Americana (DSM-III-R) para trastornos afectivos. Quiénes requirieron de terapéutica farmacológica de acuerdo a la puntuación de la escala de Hamilton para depresión, y se utilizó manejo a base de antidepresivos tricíclicos; 6 de ellos con imipramina y uno con clorimipramina.

La duración del estudio fué de 2 semanas, haciendo evaluación al ingreso del estudio, con escala de Hamilton para depresión, electrocardiograma basal (ECG) e inicio de tratamiento antidepresivo con los medicamentos antes mencionados; posteriormente a los días 3, 7 y 14 se practicaron, cuantificación de nivel sérico del antidepresivo tricíclico y ECG a cada uno de los pacientes.

Así mismo, desde el ingreso los pacientes fueron evaluados integralmente, con historia clínica completa, exploración física completa, somatometría (tensión arterial, frecuencia cardíaca,

etc.), además de llevarse un registro de dosis de antidepresivo administrado y reporte de signos vitales por día.

La información obtenida de las características del electrocardiograma (principalmente los intervalos PR, QT y complejo QRS), fueron sometidos a análisis de varianza, y en los casos en donde se encontró diferencia estadística, las medias fueron comparadas mediante la prueba de Student-Newman-Keuls(S.N.K.).

RESULTADOS

El estudio se llevó a cabo en 7 pacientes , 3 de sexo masculino y 4 de sexo femenino. El promedio de edad fue de 41 años, con un rango de 18-56 años. Todos los pacientes presentaron el diagnóstico de depresión mayor de acuerdo a los criterios del DSM-III-R, con un promedio en la duración del presente episodio de 7 meses, en un rango de 2 a 24 meses. En 5 de los pacientes se habían presentado episodios previos de la enfermedad de 1 a 4 ocasiones y en 2 de ellos fue el primer episodio. Ninguno de los pacientes tenía antecedentes de problemas cardiovasculares, solamente la paciente número 7, de 56 años de edad, era hipertensa y se encontraba bajo tratamiento con isosorbide a dosis de 10mg/día, pero el ECG basal se reportó normal. En el resto de los pacientes el ECG en condiciones basales se reportó normal. Seis de los pacientes recibieron imipramina y uno de ellos clorimipramina. Las dosis y los niveles séricos de los ATC al final del estudio se reportan en el cuadro número 1. El promedio de la dosis del ATC utilizado fue de 146.4mg/día, con un rango de 100-175 mg/día; y el promedio del nivel sérico alcanzado al día 14 de tratamiento fue de 143.5 ng/mL, con un rango de 118-211.7 ng/mL, lo cual concuerda con las cifras de las curvas terapéuticas reportadas en la Literatura (33,34).

Los cambios observados en la tasa de la frecuencia cardíaca en los 7 pacientes comparando las cifras en condiciones basales y

el día 14 de tratamiento no fueron estadísticamente significativos (cuadro #2). La tensión arterial solo se modificó en 3 de los pacientes, presentándose solo en uno de ellos hipotensión (cuadro #2).

En el análisis del ECG, se reportaron cambios en 3 de los 7 pacientes. Se analizaron matemáticamente los valores de los parámetros u ondas del ECG de intervalos PR y QT y complejo QRS (Cuadro #3).

En el análisis del intervalo PR, que representa el impulso cardíaco que activa la función auricular, se observó aumento en 3 de los pacientes, disminución en 3 y en un paciente se mantuvo en la misma cifra (fig.1).

En el complejo QRS, que refleja la despolarización del músculo ventricular, puede observarse que no se encontraron cambios significativos (fig.2).

En el intervalo QT, que mide la actividad eléctrica sistólica del ventrículo, o sea, la repolarización del tejido ventricular, no hubo ninguna variación (fig.3).

En resumen, los cambios observados en el ECG, se reportan en los cuadros # 4a y 4b.

En el paciente #1 se manifestaron alteraciones en el ECG desde el tercer día de tratamiento (dosis de 75mg/día de imipramina y nivel sérico de 112 ng/mL), con hemibloqueo de fascículo anterior; a la semana con dosis de 150mg/día de imipramina y mismo nivel sérico, se reportó bloqueo incompleto del Haz de His, y al día 14 de tratamiento, con la misma dosis de 150mg/día y nivel sérico de imipramina de 118 ng/mL, se manifestó

Cuadro 1. Dosis de ATC administrado y sus niveles sericos respectivos.

PAC.	DOSIS DE ATC*			NIVEL SERICO		
	mg/día			ng/mL		
	DIA 3	DIA 7	DIA 14	DIA 3	DIA 7	DIA 14
1	75	150	150	112	112	118
2	150	150	150	61	89	121
3	150	150	150	62	97	132
4	75	75	150	109	109	212
5	75	150	150	94	113	131
6	50	175	100	100	124	159
7	50	100	175	80	121	129

* ANTIDEPRESIVO TRICICLICO.

C Cuadro 2. Comportamiento de T/A y FC.

PAC.	DIA 0		DIA 3		DIA 7		DIA 14	
	FC	T/ARM	FCM	T/A	FC	T/A	FC	T/A
1	99	140/90	85	120/90	96	110/70	72	100/60
2	89	110/70	87	110/70	81	110/80	81	110/60
3	84	120/70	82	120/75	79	110/60	81	120/70
4	78	110/70	82	120/80	94	120/70	84	110/70
5	90	120/90	130	90/60	98	100/80	91	110/85
6	89	110/80	79	110/70	86	120/80	84	120/70
7	88	140/90	92	130/100	99	130/90	94	120/85

M FRECUENCIA CARDIACA. ** TENSIÓN ARTERIAL.

C

Cuadro 3. Resultados de las diferentes variables en el ECG*

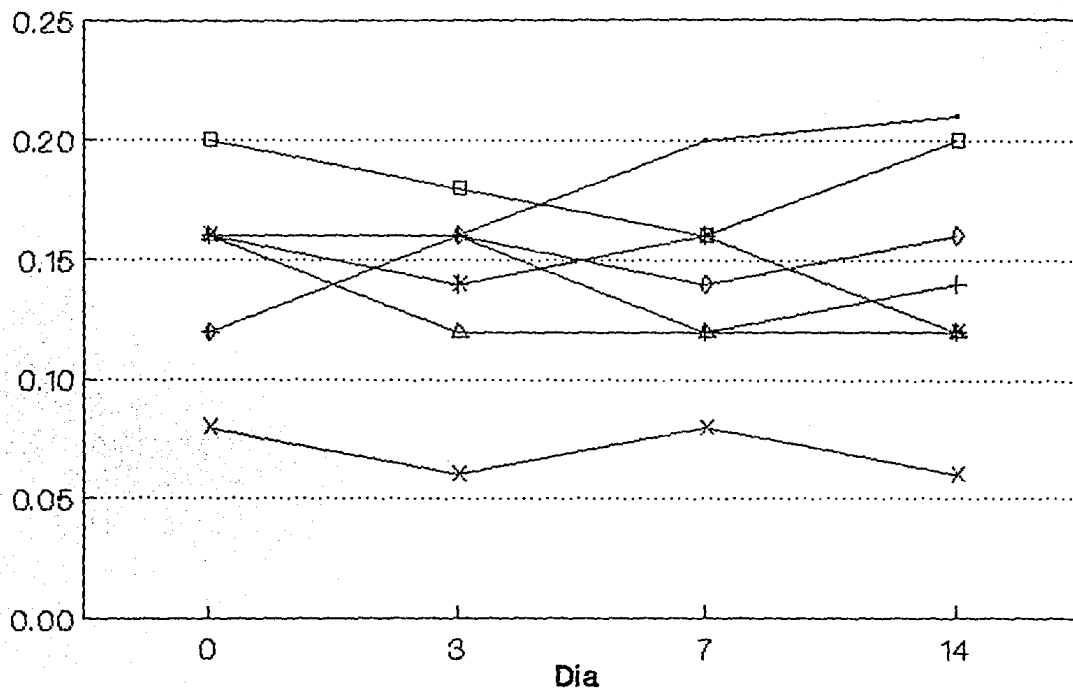
PAC.	DIA 0 (BASAL)			DIA 14 (FINAL)		
	PR	QRS	QT	PR+	QRS+	QT+
1	.16	.04	.28	.21	.03	.28
2	.12	.04	.28	.14	.04	.28
3	.16	.06	.28	.12	.04	.28
4	.20	.08	.28	.20	.03	.28
5	.08	.04	.28	.06	.03	.28
6	.12	.03	.28	.16	.04	.28
7	.16	.04	.32	.12	.04	.28

* Electrocardiograma.

+ $p > 0.05$.

mseg.

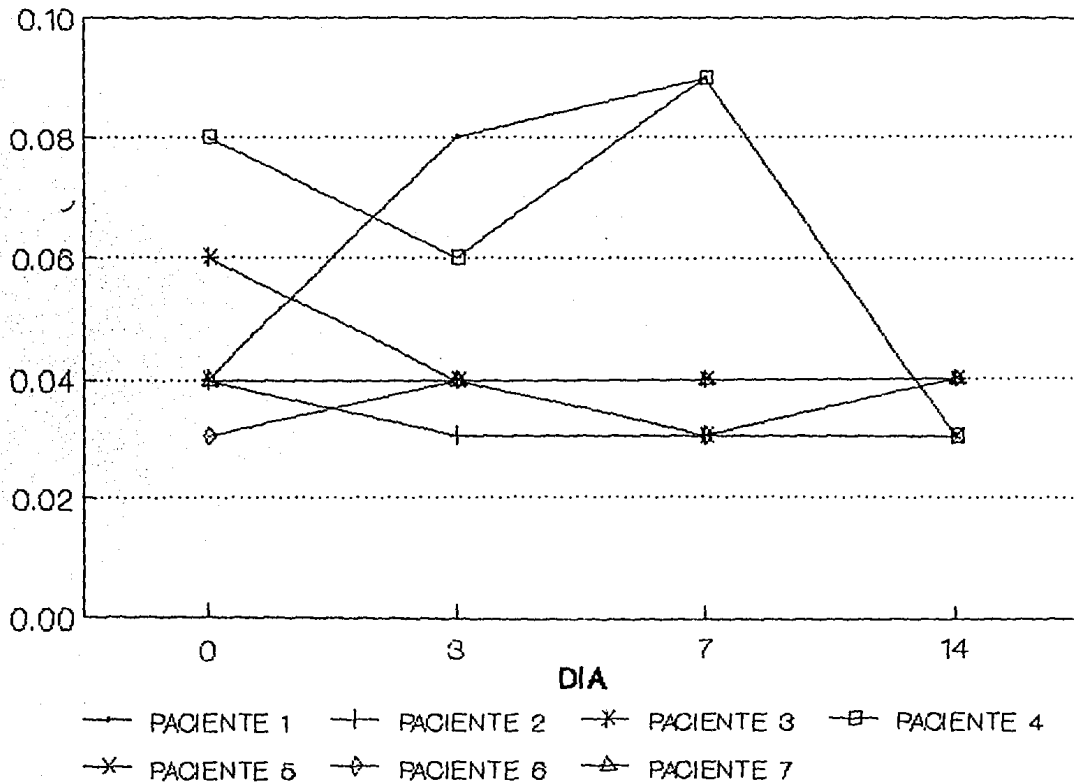
FIG. 1. Efectos del ATC sobre el PR.



— PACIENTE 1 + PACIENTE 2 * PACIENTE 3 □ PACIENTE 4
— x PACIENTE 5 ◇ PACIENTE 6 △ PACIENTE 7

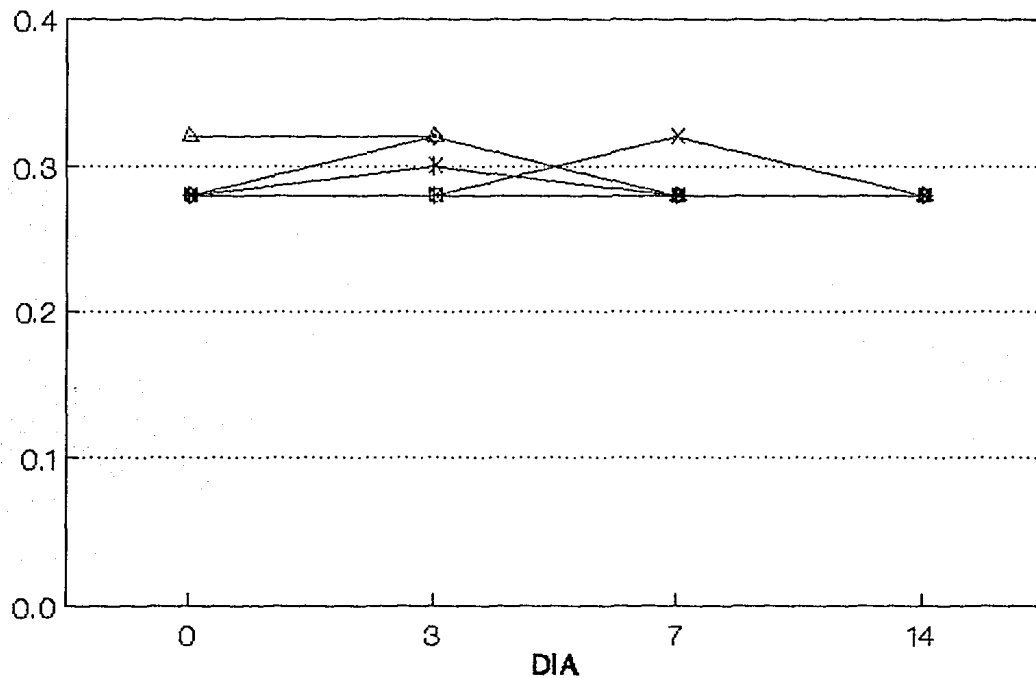
mseg.

FIG. 2. Efecto del ATC sobre el QRS.



mseg.

FIG. 3. Efecto del ATC sobre el QT.



—+— PACIENTE 1 —+— PACIENTE 2 —x— PACIENTE 3 —□— PACIENTE 4
—x— PACIENTE 5 —◇— PACIENTE 6 —△— PACIENTE 7

C

Cuadro 4a. N.S.* alcanzado

PAC.	NIVEL SERICO ng/ML		
	DIA 3	DIA 7	DIA 14
1	112	112	118
2	61	89	121
3	62	97	132
4	109	109	212
5	94	113	131
6	100	124	159
7	80	121	129

Cuadro 4b. Efecto del nivel serico de ATC

PAC.	ELECTROCARDIOGRAMA								
	DIA 3+			DIA 7			DIA 14		
	PR	QRS	QT+	PR	QRS	QT	PR	QRS	QT
1	.16	.08	.32	.20	.09	.28	.21	.03	.28
2	.16	.03	.28	.12	.03	.28	.14	.04	.28
3	.14	.04	.30	.16	.04	.28	.12	.04	.28
4	.18	.06	.28	.16	.09	.28	.20	.03	.28
5	.06	.04	.28	.08	.03	.32	.06	.03	.28
6	.16	.04	.32	.14	.03	.28	.16	.04	.28
7	.12	.04	.32	.12	.04	.28	.12	.04	.28

+ p<0.05

hipertrofia de ventrículo izquierdo, onda T acuminada con supradesnivel y ramas asimétricas, además de QT desnivelado en V1-V3.

En el paciente #5, se presentó onda T acuminada con ramas asimétricas en V1-V2 desde la primera semana de tratamiento a dosis de 150mg/día de clorimipramina y nivel sérico de 112.5 ng/mL, lo cual también se manifestó al día 14, con la misma dosis del antidepresivo y un nivel sérico del mismo de 130.7 ng/mL.

Los resultados antes expuestos fueron evaluados estadísticamente mediante análisis de varianza; cuando se compararon las condiciones basales y niveles séricos de ATC al catorceavo día de tratamiento (final del estudio), se encontró que los diferentes factores de respuesta evaluados en el ECG (T/A, FC, PR, QRS y QT), no mostraron cambios estadísticamente significativos, observándose una $p > 0.05$. La comparación de medias también muestra el comportamiento de forma similar al análisis de varianza.

Además, se efectuó el análisis de varianza para evaluar los niveles séricos en los 3 periodos de muestreo (3, 7 y 14 días), de acuerdo con las mismas variables de respuesta del ECG, encontrándose resultados similares al análisis anterior, excepto en el intervalo QT, que manifiesta diferencia estadística a una $p < 0.05$ (Cuadro #4).

Por otro lado, mediante la prueba de Student-Newman-Keuls (SNK) de comparación de medias, no se encontró diferencia estadística entre las 3 concentraciones séricas de los ATC (3, 7 y 14 días), respecto al ECG; con excepción del intervalo QT donde

si se observa diferencia estadística a un nivel de alfa de 0.05 entre las diferentes concentraciones antes referidas; encontrándose las medias más altas en el día 3, aunque la concentración sérica de ATC es mayor en los días 7 y 14.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

DISCUSION

En relación a los hallazgos encontrados en el presente estudio, los resultados arrojan datos que concuerdan con los múltiples reportes en la literatura de ensayos clínicos previos, que apoyan hallazgos en cuanto a alteraciones en la conducción cardíaca y otros efectos colaterales cardiovasculares, que van desde alteraciones en la presión sanguínea; hipotensión arterial; trastornos del ritmo, como taquicardia sinusal, disrritmias, disminución en la conducción auriculo-ventricular (Haz de His-Purkinje), hemibloqueos, bloqueos completos; hasta decremento en la contractilidad miocárdica, etc.; trastornos que a dosis elevadas o tóxicas de ATC, pueden llegar a provocar arritmias severas atrioventriculares, bloqueos intraventriculares e incluso muerte súbita, que es otro efecto atribuible a los antidepresivos, aunque todavía es motivo de controversia si es un efecto real o nó de los antidepresivos; pero es evidente que si hay una alteración en la conducción cardíaca previa y se instala tratamiento farmacológico con antidepresivos, el riesgo a que se puedan presentar reacciones severas en la conducción cardíaca secundarias a éstos, es más probable.

Sobre las variables de respuesta analizadas, el efecto de la concentración sérica del ATC, no arrojaron resultados estadísticamente significativos en la mayoría de estas variables; excepto en el intervalo QT, el cual a un alfa de $p < 0.05$ mostró diferencia estadística; ya que conforme se aumentó la concentración sérica de ATC, la T/A y la FC tendieron a disminuir, mientras que en el intervalo PR y complejo QRS, se mantuvieron dentro del rango normal; indicando en éste estudio, que el efecto de los ATC observado no fué estadísticamente significativo.

Al hacer la comparación de medias mediante la prueba de SNK, tampoco se observaron diferencias entre concentraciones de ATC al analizar las diferentes variables electrocardiográficas en estado basal y al final del estudio.

Respecto al intervalo QT, en relación a niveles séricos de ATC, se observó una diferencia de alfa de $p < 0.05$ entre los días de muestreo (días 3, 7 y 14), encontrándose las medias más altas en el día 3 del estudio, y aunque en los días 7 y 14 hay mayor concentración sérica de ATC, el comportamiento de QT, no fué proporcional a la concentración. Lo anterior se explica que debido al inicio del tratamiento del ATC, produce alteración a nivel de la repolarización ventricular y ésta es transitoria; ya que posteriormente hay una estabilización de la dosis y concentración sérica del ATC y el efecto del antidepresivo sobre las variables del ECG tiende a desaparecer.

CONCLUSIONES

De acuerdo a los resultados obtenidos en el estudio, se concluye que la concentración sérica de ATC, sí produce cambios en el ECG; en el presente estudio se observaron cambios a nivel de la repolarización ventricular (intervalo QT), alteración transitoria que posteriormente desaparece al continuar el tratamiento con el antidepresivo tricíclico.

Los otros hallazgos reportados en la literatura del efecto de los ATC sobre el ECG, en éste trabajo no arrojaron datos estadísticamente significativos, muy probablemente debido al tamaño de la muestra, ya que en el estudio, la dosis administrada y el nivel sérico del antidepresivo tricíclico permanecieron dentro de límites apropiados hasta la duración del análisis.

En conclusión, se sugiere que para próximos estudios se controlen más variables, tales como tamaño de la muestra; uniformidad de las dosis administradas de ATC; talla, peso, edad de los sujetos; duración del estudio, con el objeto de establecer un diseño experimental apropiado.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Thuillier J., Dr.
EL NUEVO ROSTRO DE LA LOCURA.
Una Revolución en la Psiquiatría
Ed. Planeta, S.A.; Barcelona, España, 1981
- 2.- Kuhn R.
SCHWEIZ. MED. WOCHENSCHR.
Vol. 87:1135, 1957.
- 3.- Hordern A.
N. Engl. J. Med., 272:1159-1169, 1965.
- 4.- Schildkraut J.J.
BIOCHEMICAL STUDIES OF DRUGS USED IN THE TREATMENT OF THE
AFFECTIVE DISORDERS
Clinical Handbook of Psychopharmacology, New York, 1970.
- 5.- Bunney W.E., and Davis J.M.
Arch. Gen. Psychiatry, 13:483-493, 1965.
- 6.- Schildkraut J.J., and Kefy S.S.
SCIENCE, 156:21-30, 1967.
- 7.- Hordern A.
N. Engl. J. Med., 272:1159-1169, 1965.
- 8.- Morris J. B., and Beck A. T.
Arch. Gen. Psy., 36:667-674, 1974.

- 9.- Klein D. F., and Davis J.M.
DIAGNOSIS AND DRUG TREATMENT OF PSYCHIATRIC DISORDERS:
Review of Mood Stabilizing Drug Literature.
Baltimore, USA, 1969.
- 10.- Klerman G. L., and Cole J.O.
Pharmacol. Rev., 17:101-141, 1965.
- 11.- Warrington S.J., Padgham C., Lader M.
THE CARDIOVASCULAR EFFECTS OF ANTIDEPRESSANTS
Psychological Medicine, monograph suppl. 16:1-40
Cambridge University Press, Cambridge, 1985.
- 12.- Rosenthal N. E., MD; Sack D.A., and Cols.
ANTIDEPRESSANT EFFECTS OF LIGHT IN SEASONAL AFFECTIVE
DISORDER
Am. J. Psychiatry, 142:163-170, 1985.
- 13.- Salzman Carl.
CLINICAL USE OF ANTIDEPRESSANT BLOOD LEVELS AND THE
ELECTROCARDIOGRAM
The New Engl. J. of Medicine, pp. 512-513, August 1985.
- 14.- Fisch Charles, MD.
EFFECT OF FLUOXETINE ON THE ELECTROCARDIOGRAM
J. Clin. Psychiatry, 46:3-2:42-44, 1985.
- 15.- Glassman H., MD., and Cols.
TRICYCLIC ANTIDEPRESSANTS-BLOOD LEVEL MEASUREMENTS AND
CLINICAL OUTCOME: AN APA TASK FORCE REPORT
Task Force on the Use of Laboratory Tests in Psychiatry
Am. J. Psychiatry, 142:155-162, 1985.

- 16.- Claghorn J. L., MD., and Cols.
COMPARISON OF THE ELECTROCARDIOGRAPHIC EFFECT OF DOTHIEPIN
AND AMITRIPTYLINE
J. Clin. Psychiatry, 45:291-293, 1984.
- 17.- White K.,MD., and Cols.
ELECTROCARDIOGRAPHIC EFFECTS OF TRANLYCYPROMINE VS
AMITRIPTYLINE
J. Clin. Psychiatry, 44:91-93, 1983.
- 18.- Veith R. C.,MD., and Cols.
ECG EFFECTS OF COMPARABLE PLASMA CONCENTRATIONS OF
DESIPRAMINE AND AMITRITYLINE
J. of Clin. Psychopharmacology, vol.2-6:394-398, 1982.
- 19.- Wiesel F.A., and Träskman-Bendz L.
THE MECHANISMS OF ACTION OF ANTIPSYCHOTICS AND
ANTIDEPRESSANT DRUGS
C. Topics in Neuroendocrinology, 8:118-139, Sweden, 1988.
- 20.- Klein D.F., Zitrin Ch. M., Woerner M.
ANTIDEPRESSANTS, ANXIETY, PANIC, AND PHOBIA
Psychopharmacology Raven Press, New York, pp.1401-1410,
1978.
- 21.- Bigger J.T. Jr., and Cols.
CARDIOVASCULAR EFFECTS OF TRICYCLIC ANTIDEPRESSANT DRUGS
Psychopharmacology, Raven Press, New York, pp. 1033-1046,
1978.

- 22.- Kessler K. A.
TRICYCLIC ANTIDEPRESSANTS: MODE OF ACTION AND CLINICAL USE
Psychopharmacology, Raven Press, New York, pp. 1289-1302,
1978.
- 23.- Tollefson G.D., MD., Ph.D.
ANTIDEPRESSANT TREATMENT AND SIDE EFFECT CONSIDERATIONS
J. Clin. Psychiatry, 52:5 suppl.;4-13, 1991.
- 24.- Schatzberg A.F.
DOSING STRATEGIES FOR ANTIDEPRESSANT AGENTS
J. Clin. Psychiatry, 52:5, suppl.;14-20, 1991.
- 25.- Dalack G.W., MD.; and Roose S.P., MD.
PERSPECTIVES ON THE RELATIONSHIP BETWEEN CARDIOVASCULAR
DISEASE AND AFFECTIVE DISORDER
J. Clin. Psychiatry, 51:7 suppl.;4-9, 1990.
- 26.- Cole J.O., MD.; and Bodkin J.A., MD.
ANTIDEPRESSANT DRUG SIDE EFFECTS
J. Clin. Psychiatry, 51:1 suppl.;21-26, 1990.
- 27.- Bourin M.S., MD.; and Cols.
THERAPEUTIC MONITORING OF TREATMENT WITH ANTIDEPRESSANTS
Psy. J. Univ. Ottawa, vol. 14:3, 460-462, 1989.
- 28.- Fitten L.J., and Cols.
DEPRESSION
UCLA GERIATRIC GRAND ROUNDS
JAGS, USA, vol.37:459-472, 1989.

- 29.- Stoudemire A., MD.; and Atkinson P., MD., Ph.D.
USE OF CYCLIC ANTIDEPRESSANTS IN PATIENTS WITH CARDIAC
CONDUCTION DISTURBANCES
Gen. Hosp. Psychiatry, vol.10:389-397, 1988.
- 30.- Frommer D.A., MD.; and Cols.
TRICYCLIC ANTIDEPRESSANT OVERDOSE A REVIEW
J. of the American Med. Assoc., vol.257:4, 521-526, 1987.
- 31.- O'brien S., Mckeon P., and O'regan M.
THE EFFICACY AND TOLERABILITY OF COMBINED ANTIDEPRESSANT
TREATMENT IN DIFFERENT DEPRESSIVE SUBGROUPS
British J. of Psychiatry, vol. 162:363-368, 1993.
- 32.- American Psychiatric Association
PRACTICE GUIDELINE FOR MAJOR DEPRESSIVE DISORDER IN ADULTS
Am. J. Psychiatry, 150:4 suppl.;1-22, 1993.
- 33.- Koehl G. W., and Wenzel J. E.
Pediatrics, vol.47:132-134, 1971.
- 34.- Kragh-Sorensen P.
Proc. R. Soc. Med., vol. 68:99-102, 1975.
- 35.- Krugh-Sorensen P.; and Cols.
Psychopharmacology, vol. 45:305-312, 1976.