

# Manejo del Episodio Depresivo Mayor: Intervención Farmacológica en Consulta Médica General

**INTRODUCCIÓN:** En la década que termina se ha producido un cambio en la definición de tratamiento farmacológico antidepresivo de primera línea. En la actualidad, hablar de antidepresivos es sinónimo de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (I.S.R.S.) tipo fluoxetina, a diferencia de los tradicionales fármacos tricíclicos como imipramina o amitriptilina. El enriquecimiento del arsenal antidepresivo trae aparejado, directa o indirectamente, un mejor tratamiento global de los pacientes portadores de trastornos depresivos, patología mental prevalente en diferentes tipos de poblaciones y actual problema de salud pública, en aumento en los próximos años (1).

**OBJETIVO:** El propósito del presente artículo es ofrecer una actualización y revisión del principal tratamiento biológico de la depresión mayor, los fármacos antidepresivos. El abordaje del tema enfatizará la intervención farmacológica terapéutica, para el caso agudo no complicado y en el escenario de la consulta médica no especializada. Para este artículo entenderemos los términos de: cuadro depresivo, síndrome depresivo, depresión mayor y trastorno depresivo mayor, como sinónimos de episodio depresivo mayor, y éste, a su vez, definido según los criterios del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, cuarta edición, de la Asociación Psiquiátrica Americana (DSM-IV)(5). Del mismo modo, se excluyen los cuadros depresivos bipolares y aquellos secundarios a patología médica o inducido por sustancias o fármacos, ya que su abordaje considera otros variables que escapan al propósito de este artículo.

**COMENTARIO:** Al igual que en otras áreas de la medicina, la evaluación oportuna, ojalá eficiente, y el manejo adecuado, ojalá eficaz, impactará positivamente en los resultados clínicos perseguidos, como ya ha sido demostrado en diferentes estudios sobre el tema aquí a desarrollar (2-4).

**Dr. Emilio Aillach B.**

*Médico Psiquiatra, Coordinador  
Módulo de Psiquiatría  
Docente Programa de Medicina  
Familiar y Comunitaria P.U.C.*

**Dr. Jaime Santander T.**

*Médico Psiquiatra, Instructor de  
Psiquiatría P.U.C  
Docente Programa de Medicina  
Familiar y Comunitaria P.U.C.*

## CONTEXTO DEL PROBLEMA

En general, se estima que alrededor del 80% de los pacientes con morbilidad psiquiátrica, satisface su demanda de salud mental a través de agentes sociales o de salud no especializados. A nivel de atención primaria, el 30% de la consulta de morbilidad cumple criterios para un trastorno mental definido, y de estos poco más del 40% no son detectados por los médicos generales (6,7).

En este escenario destacan los estados patológicos del ánimo, específicamente depresivos, que presentan una elevada prevalencia de vida

tanto entre consultantes de atención primaria, como en población general, con cifras aproximadas al 29 y 11%, respectivamente, para nuestro medio (8,9).

El trastorno depresivo mayor es una entidad clínica episódica, generalmente recurrente, invalidante, a veces mortal pero tratable. En su evolución natural destaca una mortalidad por suicidio estimada en 15%, la tendencia a cronificarse entre 5% a 10% de los casos, y, una recurrencia de 50% después de un primer episodio y sobre 90% después de un tercero(5). Presenta, además, un costo emocional significativo para el siste-

ma familiar del paciente, ya sea por la posibilidad de generar conflictos entre sus integrantes, como por deterioro en los roles desempeñados habitualmente. El costo económico de esta patología no deja de ser significativo, al sustraer recursos de su familia, fuente laboral, (*menoscabo del rendimiento y ausentismo*), y del sistema de salud encargado de su cuidado (10).

El impacto global generado, no sólo clínico, resultará relativamente fácil de dimensionar, si a lo anterior agregamos la evidencia que: los trastornos depresivos se encuentran subdiagnosticados e insuficientemente tratados en el nivel primario de atención (11-13); y la disponibilidad de fármacos antidepresivos en nuestro nivel primario se limita, en la gran mayoría de los casos, a imipramina y/o amitriptilina. Esto inclusive puede percibirse como paradójico, si consideramos que el tratamiento farmacológico de la depresión mayor, ampliamente reconocido como eficaz, resulta mejor evaluado al compararlo con el tratamiento de algunas patologías médicas (14).

### INDICACIONES DE FARMACOTERAPIA ANTIDEPRESIVA

La principal indicación para el uso de psicofármacos antidepresivos es la presencia de un diagnóstico formal de episodio depresivo mayor. La formulación de tal diagnóstico es frecuente en una población consultante psiquiátrica, no así entre pacientes de atención primaria o consulta médica de

otra especialidad. En este ambiente, la presencia de síntomas y signos depresivos que no cumplan con los criterios diagnósticos para depresión mayor puede ser lo habitual, no obstante de requerir asistencia y tratamiento. Enfrentados a tal situación debemos considerar los diagnósticos alternativos de trastorno distímico, trastorno depresivo no especificado, duelo y trastorno adaptativo con ánimo depresivo (con o sin ansiedad).

Para este último diagnóstico consideramos necesario que, junto a la aplicación de la experiencia y juicio clínico, se utilicen algunos criterios básicos específicos que apoyen la indicación de antidepresivos. Lo anterior basado en que los pacientes de atención primaria, consultan básicamente por cuadros somáticos y en un contexto de variados estresores psicosociales; con ello, aumenta la posibilidad de desplazar u obviar la presencia de sintomatología emocional (depresiva) que puede beneficiarse de tratamiento, y a su vez, dificultar la prevención de cuadros depresivos mayores y sus complicaciones. Por lo tanto, proponemos como de mayor utilidad los siguientes criterios:

- 1.- Severidad: tratar aquellos pacientes con cuadros de intensidad moderada a severa; y aquellos de grado leve que no cuenten con posibilidades de acceso a intervenciones psicoterapéuticas (15,16).

- 2.- Evolución prolongada: mayor a seis meses (17), especialmente en aquellos cuadros de grado leve que presentan deterioro en alguna de las áreas de funcionamiento del paciente.

Para ambos casos recomendamos utilizar, de preferencia, la escala de funcionamiento global propuesta por el sistema diagnóstico multiaxial del DSM-IV.

### CONSIDERACIONES FARMACOLÓGICAS

El mecanismo de acción de los fármacos denominados antidepresivos, ha dado origen a la hipótesis biológica de la depresión: la deficiencia, principalmente de serotonina y noradrenalina en las estructuras diencefálicas del sistema nervioso central, explicarían los síntomas y signos del cuadro clínico. Tal mecanismo se aplica para la mayoría de los antidepresivos utilizados, y se refiere al bloqueo en la recaptación presináptica de aquellos neurotransmisores, con lo cual se aumenta su disponibilidad a nivel de receptores postsinápticos y desencadenan la secuencia de eventos bioquímicos que corregirá la disfunción al cabo de varias semanas, inclusive meses. La acción de los antidepresivos también se extiende al bloqueo de otros tipos de receptores de neurotransmisores centrales (ordenados de mayor a menor potencia de bloqueo: histamínico 1, muscarínico, alfa1-adrenérgico, dopaminérgico 2), especialmente importante en el caso de los tricíclicos de primera generación, y dentro de estos, la amitriptilina. Debemos recordar, que este grupo de fármacos afecta la bomba de sodio del tejido miocárdico, produciendo un efecto antiarrítmico tipo quinidina. El re

sultado obtenido da cuenta de los diferentes perfiles de efectos colaterales, como se aprecia en la tabla 1, y, a su vez, explica tanto la mayor o menor tolerancia individual al antidepresivo, como su margen de seguridad.

La nueva generación de antidepresivos, a diferencia del hallazgo fortuito de sus predecesores, han sido diseñados buscando el mayor grado de especificidad a nivel de receptores, destacando largamente la familia de los I.S.R.S. y dentro de ella, la fluoxetina. Los estudios muestran que estos fármacos son, a lo más, igualmente efectivos que los tricíclicos en el tratamiento agudo de la depresión mayor, pero destacando como ventaja comparativa efectos colaterales menos desagradables para el paciente y más seguros en sobredosis. Nuevamente, debemos recordar que este grupo de antidepresivos también presenta afinidad por los receptores no serotoninérgicos, destacando el caso de la paroxetina, con una potencia de bloqueo anticolinérgica discretamente inferior a la de imipramina. De similar importancia son las variables farmacocinéticas de los diferentes antidepresivos; dentro de éstas, las de mayor utilidad clínica son la vida media de eliminación y la vía de metabolización. En el primer caso, el rango de vida media promedio para la mayoría de los antidepresivos oscila entre 15 a 30 horas, por lo cual el intervalo de dosis puede ser 1 a 2 veces al día. Del mismo modo, el estado de equilibrio (steady-state), calculado como cinco veces la vida media,

permite estimar el plazo necesario para evaluar la respuesta clínica a una dosis conocida de antidepresivo; en forma simple, a mayor vida media, mayor tiempo requerido para realizar ajustes de dosis, especialmente en pacientes de edad. Cabe destacar en este punto, como se verá más adelante, que la fluoxetina presenta una vida media tan larga como nueve días, lo que implica ciertas consideraciones en la respuesta a tratamiento.

Los pocos estudios sobre el tema de la vía de metabolización, muestran que los antidepresivos son procesados a nivel hepático, específicamente en el sistema microsomal denominado citocromo P-450. Un conjunto de enzimas de este sistema se encargan de la transformación de la sustancia activa antidepresiva; algunas de estos sustratos ejercen un efecto inhibitorio sobre determinadas enzimas del mismo sistema, las cuales, a su vez, son las encargadas de metabolizar otros psicofármacos y fármacos en general. Como resultado se obtiene, habitualmente, un aumento del nivel plasmático de los fármacos coadministrados con los antidepresivos, especialmente con I.S.R.S.

### **RECOMENDACIONES EN EL MANEJO DE ANTIDEPRESIVOS**

Consideramos que las siguientes recomendaciones generales, a la luz de lo expuesto, pueden resultar de utilidad, para enfrentar adecuadamente aquella situación clínica que requiera farmacoterapia antidepresiva.

#### **1º Elección del antidepresivo.**

Cuando sea factible, seleccionar un antidepresivo con bajo perfil de efectos colaterales, privilegiando, por ejemplo, I.S.R.S. sobre tricíclicos. Cuando se deba elegir entre tricíclicos, no existiendo contraindicación absoluta para ello, privilegiar imipramina sobre amitriptilina: a su vez, elegir esta última cuando sea de utilidad su potente efecto sedante, por ejemplo, en pacientes con ansiedad significativa o insomnio global. Por último, tener presente la respuesta previa a tratamiento con algún antidepresivo, ya sea del propio paciente como alguno de sus familiares.

**2º Titulación de dosis.** Iniciar con un cuarto de la dosis terapéutica habitual para adultos. En el caso de los I.S.R.S., en un esquema de dosis única en la mañana o a la hora de almuerzo; para los tricíclicos, cada 12 horas y con el 75% de la dosis total al acostarse, especialmente para los más sedantes. Aumentar cada 3 días la dosis señalada hasta alcanzar la dosis terapéutica; si aparece intolerancia a los efectos colaterales, volver a la dosis previa y esperar por lo menos 1 semana antes de reintentar. En general, esta fase se puede extender hasta 2 semanas, y en el adulto mayor hasta 4, dada la mayor sensibilidad a los efectos colaterales en este grupo etéreo.

**3º Respuesta a tratamiento.** Alcanzada la dosis terapéutica, se requiere de varias semanas antes de observar el inicio de la respuesta clínica al antidepresivo. Para la mayoría de ellos

esto significa 2 a 4 semanas, con la excepción de fluoxetina, que puede requerir hasta 6 semanas. Téngase presente que la dosis terapéutica es aquella con la cual se debe obtener la remisión completa de los síntomas, y ésta es diferente para cada paciente; por lo tanto, esta fase puede prolongarse varios meses, si al no responder al primer intento terapéutico debe continuarse con el ajuste de dosis en forma creciente.

**4° Duración del tratamiento.** En la actualidad se considera que en todo paciente menor de 50 años, un primer episodio depresivo mayor debe ser tratado durante al menos 6 meses, después de obtenida la remisión completa. En el caso de un segundo episodio se recomienda un tratamiento lo más prolongado posible, mayor a un año. A contar de un tercer episodio o cualquier episodio después de los 50 años, se sugiere tratamiento a permanencia (18). En cualquiera de estos casos se debe mantener la dosis de antidepresivo a la cual respondió el paciente (19).

**5° Suspensión del tratamiento.** Después de cumplir el plazo de tratamiento recomendado, el retiro y suspensión del antidepresivo debe ser gradual, en el lapso de 4 a 8 semanas; lo anterior para minimizar o evitar la aparición de síntomas catalogados de abstinencia, inclusive la reaparición de síntomas depresivos. En nuestra experiencia hemos observado que en esta etapa, al reducir o suspender rápidamente un fármaco I.S.R.S., especialmente de vida media más breve, se desencadenan síntomas tales como

vértigo subjetivo, náuseas y tinnitus.

### GUÍA DE ANTIDEPRESIVOS

A continuación les entregamos una visión panorámica de los diversos tipos de antidepresivos disponibles en el mercado, tanto los de uso frecuente y de gran disponibilidad como aquellos más nuevos o menos utilizados por sus costos mayores. Incluimos una breve reseña de las principales ventajas y desventajas de cada uno, sin pretender ser exhaustivos. La fuente de esta guía se basa en nuestra propia experiencia y en la información recolectada en textos relacionados (20, 21, 22)

#### IMIPRAMINA:

**Mecanismo de acción:** antidepresivo tricíclico, con efecto predominantemente de bloqueo en la recaptación de serotonina y noradrenalina

**Posología:** dosis inicial de 25 mg/día, con ascenso progresivo de 25 mg. cada vez hasta alcanzar dosis terapéuticas de 75 a 300 mg/día.

#### Ventajas:

- produce relativamente menos sedación que otros antidepresivos tricíclicos
- buen efecto en episodios depresivos severos

#### Desventajas:

- alta frecuencia de efectos anticolinérgicos y cardiovasculares limita su uso en ancianos o pacientes con compromiso cardiovascular
- puede empeorar rendimiento cognitivo, especialmente en ancianos

#### AMITRIPTILINA:

**Mecanismo de acción:** antidepresivo tricíclico, con efecto predominantemente de bloqueo en la recaptación de serotonina y noradrenalina

**Posología:** dosis inicial de 25 mg/día, con ascenso progresivo de 25 mg. cada vez hasta alcanzar dosis terapéuticas de 75 a 300 mg/día.

#### Ventajas:

- su efecto sedante lo hace útil en pacientes muy angustiados o insomnes
- buen efecto en episodios depresivos severos

#### Desventajas:

- alta frecuencia de efectos anticolinérgicos y cardiovasculares limita su uso en ancianos o pacientes con compromiso cardiovascular
- puede empeorar rendimiento cognitivo, especialmente en ancianos

#### FLUOXETINA:

**Mecanismo de acción:** inhibidor selectivo de recaptura de serotonina (ISRS)

**Posología:** iniciar con 10 mg. en la mañana, tras unos días aumentar a 20 y hasta 40 mg. al día en una toma única. Comprimidos de 20 mg.

#### Ventajas:

- vida media larga: al olvidar dosis
- activante más rápidamente
- disminuye el apetito: puede ayudar en hiperfagia y sobrepeso
- la somnolencia es muy infrecuente

#### Desventajas:

- vida media larga: en enfermos hepáticos y ancianos
- agitación: empeorando de inmediato la depresión
- disminución del apetito

- inhibe metabolismo de otros fármacos, por ej., tricíclicos pueden aumentar en 200%

### **SERTRALINA:**

**Mecanismo de acción:** inhibidor selectivo de recaptura de serotonina

**Posología:** iniciar con 25 mg. en la mañana, tras unos días aumentar a 50 y hasta 100 mg. al día en una toma única o dividido en dos tomas. Comprimidos de 50 mg.

#### **Ventajas:**

- generalmente pocos efectos colaterales
- poco ansiogénico y anorexígeno
- vida media de 26 horas. Metabolitos poco activos
- débil inhibidor del metabolismo en otros fármacos

#### **Desventajas:**

- la absorción máxima requiere estómago lleno
- produce mayor sequedad bucal que otros ISRS
- puede causar somnolencia

### **PAROXETINA:**

**Mecanismo de acción:** inhibidor selectivo de recaptura de serotonina

**Posología:** iniciar con 10 mg. en la noche, tras unos días aumentar a 20 y hasta 40 mg. al día en una toma única o dividido en dos tomas. Comprimidos de 20 mg.

#### **Ventajas:**

- somnolencia puede ayudar en insomnio y angustia
- vida media de 26 horas, sin metabolitos activos
- diarrea es menos frecuente que con otros ISRS

#### **Desventajas:**

- somnolencia puede interferir con el funcionamiento

- efectos anticolinérgicos son más comunes (*constipación y disminución de memoria*)

- inhibe el metabolismo de otros fármacos

### **VENLAFAXINA:**

**Mecanismo de acción:** inhibidor selectivo de la recaptura de serotonina y noradrenalina.

En dosis altas puede agregarse efecto dopaminérgico

**Posología:** iniciar con 37,5 mg. una o dos veces por día. Incrementar cada 4 días hasta 75 mg. cada vez, hasta alcanzar los 225 mg/día en caso necesario. Dosis máxima: 325 mg/día

#### **Ventajas:**

- efecto noradrenérgico y serotoninérgico similar a los tricíclicos pero con menos efectos colaterales
- mínima interacción con drogas, vida media corta y 87% de excreción renal lo hacen elegible en ancianos
- baja incidencia de efectos sobre funcionamiento sexual

#### **Desventajas:**

- aumento de presión arterial de 10 a 15 mmHg

### **MIRTAZAPINA:**

**Mecanismo de acción:** antagonista selectivo de auto y heteroreceptores  $\alpha_2$ , aumentando la transmisión serotoninérgica y noradrenérgica

**Posología:** 15 a 45 mg. en monodosis nocturna. Comprimidos de 30 mg.

#### **Ventajas:**

- efecto noradrenérgico y seroto-

ninérgico similar a los tricíclicos pero con menos efectos colaterales

- baja incidencia de trastornos sexuales

#### **Desventajas:**

- somnolencia, sedación
- sequedad bucal, aumento de peso

### **TRAZODONA:**

**Mecanismo de acción:** el mecanismo exacto no se conoce

**Posología:** rango terapéutico como antidepresivo varía entre los 100 y 600 mg/día. Se inicia con 25 a 50 mg/día y se aumenta la dosis progresivamente. La mayor parte de la dosis se debe prescribir en la noche

#### **Ventajas:**

- no produce alteración en la sexualidad, incluso es útil en el tratamiento de la disfunción eréctil
- disminuye alteraciones conductuales en pacientes con demencia
- por su efecto sedante es útil en insomnio asociado a psicopatología

#### **Desventajas:**

- debe tomarse con el estómago vacío ya que los alimentos interfieren su absorción
- puede producir excesiva somnolencia y confusión
- riesgo de edema testicular y priapismo (*infrecuente*)

### **MOCLOBEMIDA:**

**Mecanismo de acción:** inhibidor reversible de la enzima monoaminoxidasa-A. Aumenta transmisión de serotonina y noradrenalina

**Posología:** dosis inicial de 150 - 300 mg/día, para alcanzar una dosis terapéutica usual de 300 - 600 mg/día divididos en dos tomas

**Ventajas:**

- no altera función cognitiva en ancianos
- la dosificación no se afecta por el envejecimiento o el daño renal
- no requiere las limitaciones dietéticas de los IMAO clásicos

**Desventajas:**

- debe evitarse combinar con inhibidores de recaptura de serotonina dado el riesgo de síndrome serotoninérgico
- se debe tener precaución en los pacientes con daño hepático.
- alergias cutáneas hasta en un 8% de los pacientes

**HIERBA DE SAN JUAN:**

**Mecanismo de acción:** mecanismo aún incierto, pero afecta un número de sistemas, incluyendo noradrenérgicos, serotoninérgicos, dopaminérgicos, gabaérgicos y enzima monoaminoxidasa

**Posología:** 300 - 1000 mg/día en dosis divididas

**Ventajas:**

- pocos efectos adversos
- tendría utilidad en episodios depresivos leves o moderados

**Desventajas:**

- debido a la posible acción IMAO se debe tener precaución con alimentos que contienen tiramina, así como fármacos simpaticomiméticos o serotoninérgicos
- no hay información acerca de su uso de mantención o en depresión severa

*Tabla N° 1. Perfil de efectos colaterales de los antidepresivos según bloqueo de neurotransmisor \**

Tipo de bloqueo	Efectos clínicos posibles
Receptor Histamínico 1	Sedación, embotamiento Aumento de peso Hipotensión Potenciación de depresores centrales
Receptor Muscarínico	Boca seca Taquicardia sinusal Constipación Reflujo esofágico Visión borrosa Alteración de memoria Retención urinaria
Receptor Alfa-1 Adrenérgico	Hipotensión postural Vértigo Taquicardia refleja Potenc. de fármaco santihipertensivos
Receptor Dopaminérgico 2	Movimientos extrapiramidales Alteraciones endocrinas Disfunción sexual masculina
Recaptación de Noradrenalina	Temblor Taquicardia Disfunción eyaculatoria y eréctil Potenciación de simpaticomiméticos
Recaptación de Serotonina	Alteraciones gastrointestinales Aumento o disminución de ansiedad Disfunción sexual Movimientos extrapiramidales
Recaptación de Dopamina	Activación psicomotora Efecto antiparkinsoniano

\* Modificado de Richelson, E.: *Review of antidepressants in the treatment of mood disorders.* En Dunner, D. *Current Psychiatric Therapy, 2nd. Saunders. 1997*

## Bibliografía

- 1) De Vries, M. La necesidad global de la salud mental: una respuesta de la Federación Mundial para la Salud Mental desde la ciencia y el apoyo comprometido. *Revista de Psiquiatría*, 1999; 1: 3-11.
- 2) Rutz, W. et al. Long-term effects of an educational program for general practitioners given by the Swedish Committee for the Prevention and Treatment of Depression. *Acta Psychiatr Scand*, 1992; 85: 83-88.
- 3) Malt, F. et al. The Norwegian naturalistic treatment study of depression in general practice I : randomized double blind study. *BMJ*, 1999; 318: 1180-1184.
- 4) Acuña, J. et al. Manejo de los desórdenes emocionales por médicos generales capacitados. Estudio comparativo. Libro de resúmenes de trabajos libres. *Revista Chilena de Neuro-psiquiatría*, 1994; 32(supl 5): 16.
- 5) American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th edition. Washington, DC, A.P.A. 1994.
- 6) Rojas, G. et al. *Psiquiatría y Atención Primaria*. Cuadernos Médicos-Sociales, 1994;2: 24-30.
- 7) Florenzano, R. et al. El estudio O.M.S. sobre problemas psicológicos en el nivel primario de atención: implicancias para el entrenamiento de personal de salud. Libro de resúmenes de trabajos libres. *Revista Chilena de Neuro-psiquiatría*, 1994; 32(supl 5): 44.
- 8) Florenzano, R. et al. Prevalencia comparativa de desórdenes emocionales en pacientes que consultan en consultorios del nivel primario de atención en Santiago metropolitano. Libro de resúmenes de trabajos libres. 48° Congreso Chileno de Neurología, Psiquiatría y Neurocirugía, 1993: 18.
- 9) Rioseco, P. et al. Prevalencia de vida de algunos trastornos psiquiátricos en la provincia de Santiago. *Revista de Psiquiatría*, 1994; 4: 186-193.
- 10) Sturm, R., Wells, K. How can care for depression become more cost-effective ? *JAMA*, 1995; 273: 51-58.
- 11) Florenzano, R. et al. Frecuencia, características y manejo de los pacientes con desórdenes emocionales atendidos en el nivel primario de atención. *Revista Chilena de Neuro-psiquiatría*, 1993; 31: 151-157.
- 12) Donoghue, J. Suboptimal use of tricyclic antidepressants in primary care. *Acta Psychiatr Scand*, 1998; 98: 429-431.
- 13) Consensus Development Panel: Mood Disorders: Pharmacologic prevention of recurrences (NIMH/NIH) Consensus Development Conference Statement). *Am J Psychiatry*, 1985; 142: 469-476.
- 14) Silva, H. La psicofarmacología y su impacto en la salud mental. *Revista de Psiquiatría*, 1996; 4: 218-222.
- 15) Mynors-Wallis, L. et al. Randomised controlled trial comparing problem solving treatment with amitriptyline and placebo for major depression in primary care. *BMJ*, 1995; 310: 441-445.
- 16) Thase, M. et al. Treatment of major depression with psychotherapy or psychotherapy-pharmacotherapy combinations. *Arch Gen Psychiatry*, 1997; 54: 1009-1015.
- 17) Solomon, D. et al. Recovery from major depression: a 10-year prospective follow-up across multiple episodes. *Arch Gen Psychiatry*, 1997; 54: 1001-1006.
- 18) Hirschfeld, R., Schatzberg, A. Long term management of depression. *Am J Med*, 1994; 97 (Suppl 6A): 33-38.
- 19) Frank, E. et al. Comparison of full-dose vs half-dose pharmacotherapy in the maintenance treatment of recurrent depression. *Journal Affect Disord*, 1993; 27: 139-145.
- 20) Schatzberg Alan, Cole Alan, DeBattista Charles. *Manual of Clinical Psychopharmacology*. Third Edition. Washington DC. American Psychiatric Press. 1997.
- 21) Bezchlibnyk-Butler Kalina, Jeffries Joel. *Clinical Handbook of Psychotropic Drugs*. Ninth revised Edition. Toronto. Hogrefe & Huber Publishers. 1999.
- 22) Maxmen J, Ward N. *Psychotropic drugs fast-facts*. Second Edition. W W Norton and Company. New York. 1995.