

# Trazodona, un antidepresivo atípico con propiedades ansiolíticas y sedantes

Ma. Gabriela Alcántara-López<sup>1</sup>, Ana G. Gutiérrez-García<sup>1,2</sup>, Minerva Hernández-Lozano<sup>1</sup>, Carlos M. Contreras<sup>1,3</sup>

## RESUMEN

La trazodona es un antidepresivo atípico de segunda generación. Ejerce acciones inhibitorias selectivas sobre el transporte de serotonina (5-HT), pero con menor potencia que los antidepresivos selectivos de la recaptura de 5-HT. El efecto farmacológico más potente es su acción antagonista sobre los receptores 5-HT<sub>2A</sub> y 5-HT<sub>2C</sub>; bloqueando los receptores  $\alpha_1$  -  $\alpha_2$  adrenérgicos y receptores histaminérgicos tipo H1. Resulta eficaz para el tratamiento de depresión, insomnio y algunos trastornos de ansiedad, en monoterapia o en combinación con otros fármacos. También es utilizada como terapia coadyuvante en algunos casos de manía, síndrome de Tourette, enfermedad de Alzheimer y esquizofrenia, aunque su eficacia en estos desórdenes es debatida. Por sus acciones bloqueadoras a los  $\alpha$ -adrenorreceptores, se ha utilizado para tratar la disfunción eréctil, pero su uso es controversial por algunos reportes de priapismo. La trazodona tiene interacciones farmacológicas con otros antidepresivos, algunos neurolépticos, anti-

cóticos, antirretrovirales y antibióticos, entre otros. El propósito de esta revisión es describir la farmacología de la trazodona, usos clínicos y efectos secundarios.

**Palabras claves:** trazodona, depresión, ansiedad, insomnio.

## TRAZODONE, AN ATYPICAL ANTIDEPRESSANT WITH ANXIOLYTIC AND SEDATIVE PROPERTIES

### ABSTRACT

Trazodone is a second generation, atypical antidepressant. It exerts selective inhibitory actions on the transport of serotonin (5-HT), in a lesser amount than the selective serotonin reuptake inhibitors. The most striking pharmacological effect is as a 5-HT<sub>2A</sub> and 5-HT<sub>2C</sub> antagonist. It also blocks the  $\alpha_1$  -  $\alpha_2$  adrenergic and histamine-1 receptors. It is effective for depression, insomnia treatment and some anxiety disorders, either as monotherapy or in combination with other drugs. Albeit non-conclusive, it is also used as adjunctive therapy in some cases of mania, Tourette syndrome, Alzheimer's disease and schizophrenia. Trazodone has tried in the erectile dysfunction treatment given its blocking actions on the  $\alpha$ -adrenoceptors, but its use is controversial from some reports of priapism. Trazodone has drug interactions with other antidepressants, and some neuroleptics, antimycotics and antiretroviral drugs, among others. The aim of this review is to describe the pharmacology of trazodone and its clinical uses and side effects.

Recibido: 2 junio 2009. Aceptado: 16 junio 2009.

<sup>1</sup>Laboratorio de Neurofarmacología, Instituto Neuroetología. Universidad Veracruzana. Xalapa, Veracruz, México. <sup>2</sup>Facultad de Psicología, Universidad Veracruzana, Xalapa, Veracruz, México. <sup>3</sup>Unidad Periférica Xalapa, Instituto de Investigaciones Biomédicas. Universidad Nacional Autónoma de México, México, D.F. Correspondencia: Carlos M. Contreras. Laboratorio de Neurofarmacología, Instituto de Neuroetología Unidad Periférica Xalapa, UNAM-UV. Av. Dr. Luis Castelazo Ayala s/n Col. Industrial Las Ánimas 91190, Xalapa, Veracruz, México. E-mail ccontreras@uv.mx

**Key words:** trazodone, depression, anxiety, insomnia.

La depresión y ansiedad son trastornos del estado de ánimo que afectan a un porcentaje considerable y creciente de personas en el mundo. Aunque son dos trastornos distintos, con frecuencia forman parte de un continuo. Existe una alta comorbilidad entre trastornos de ansiedad y de depresión. La Encuesta de Salud Mental y de Estudios de Incidencia de Holanda reportó una prevalencia del 92% en los encuestados<sup>1</sup>. El Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM –IV-TR, por sus siglas en inglés) editado por la Asociación Americana de Psiquiatría, define a la depresión mayor como un síndrome complejo de gravedad variable que incluye alteraciones del sueño, apetito, disminución de la concentración, pérdida del interés, fatiga y comportamiento suicida. Es común el insomnio, las alteraciones en el consumo de alimentos, decremento de la energía y la libido, alteración en la temperatura corporal y diversas funciones endocrinas y ritmos circadianos<sup>2</sup>.

Según datos del 2001 de la Organización Mundial de la Salud (WHO, por sus siglas en inglés), la depresión en la actualidad ocupa el cuarto lugar entre las causas mayores de incapacidad en el mundo, colocándose por debajo de las infecciones respiratorias bajas, condiciones perinatales y VIH/SIDA<sup>3</sup>. Se considera que el 17% de la población sufre de depresión durante algún periodo de su vida y las personas que padecen alguna enfermedad crónica están aún más expuestas a padecer depresión, con una incidencia del 30 al 50%<sup>4</sup>. Para el año 2020 se estima que la depresión unipolar mayor alcanzará el segundo lugar como causa de incapacidad en el mundo<sup>5</sup>.

Aunque en la actualidad se cuenta con una mayor variedad de fármacos antidepresivos, aún se desconoce con exactitud la forma en que actúan en el sistema nervioso. Entre estos fármacos antidepresivos está la trazodona, uno de los denominados atípicos, debido a que su estructura química y su mecanismo de acción difieren de los antidepresivos clásicos como los tricíclicos<sup>6</sup>.

### Datos históricos, clasificación e indicaciones clínicas

La trazodona como fármaco antidepresivo es utilizada en diferentes países del mundo, incluyendo México (# registro sanitario: 446M79 SSA) y se le han atribuido, propiedades ansiolíticas<sup>7</sup>, sedantes e hipnóticas<sup>8</sup>. Fue sintetizada en 1966 en Italia<sup>9</sup> y aprobada por la FDA (*Food and Drug Administration*) en

1982. Palazzo en 1973<sup>10</sup> describió su estructura química, es un derivado de la triazolopiridina, designado como 2-3-[4-(3-clorofenil)-1-piperazinil] propil]-1,2,4-triazol [4,3-a] piridina-3(2H)-uno.

Este fármaco se encuentra catalogado dentro de los antidepresivos con acción dual, pues ejerce una acción antagonista sobre los receptores 5-HT<sub>2A</sub> y a la vez, inhibe la recaptura de serotonina (5-HT), un efecto mejor conocido como SARI (*serotonin-2A antagonist/reuptake inhibitor*)<sup>11</sup>. Pertenece a los antidepresivos denominados de segunda generación<sup>12</sup>. Por lo general, se prescribe una dosis inicial de 150 mg/día, se incrementa de forma gradual 50 mg/día cada 3 o 4 días sin exceder los 400 mg/día (con dosis dividida), aunque en pacientes hospitalizados con depresión severa se emplea una dosis de hasta 600 mg/día. Como ocurre con otros antidepresivos, se recomienda que al suspender el tratamiento, la dosis se disminuya gradualmente a lo largo de varias semanas<sup>13</sup>.

Es un fármaco clínicamente efectivo para el tratamiento de depresión, comparable a otros fármacos antidepresivos, ya que reduce los puntajes de la escala de HAMILTON de manera comparable a los inhibidores de recaptura de noradrenalina y al menos un antagonista de los receptores 5-HT<sub>2</sub> y 5-HT<sub>1C</sub><sup>14</sup>. También ejerce efectos semejantes a un inhibidor de la recaptura de dopamina, aunque sus efectos colaterales principales son somnolencia, incremento del apetito y edema<sup>15</sup>. Es tan eficaz como los inhibidores selectivos de la recaptura de 5-HT (ISRS), además ejerce efectos ansiolíticos en pacientes desde la primera semana de tratamiento, tal vez relacionados con su acción sedante<sup>16</sup>, los pacientes reportan, inclusive, menos agitación, ansiedad e insomnio, pero mayor somnolencia y asenia<sup>17</sup>.

En síntesis, los efectos secundarios más frecuentes en el tratamiento con trazodona son somnolencia, mareo, náusea y dolor de cabeza<sup>16,18</sup>. Se ha reportado hepatotoxicidad con la administración prolongada de trazodona<sup>19</sup> y aún a pocos días de iniciado el tratamiento<sup>20</sup>; asimismo, hay reportes de distonía tardía y síndrome sensorial tardío<sup>21</sup>, así como hiponatremia y crisis convulsivas por sobredosis<sup>22</sup> (tabla 1).

### Farmacocinética

La absorción de la trazodona ocurre entre 1 y 2 horas después de su administración<sup>23</sup>. Este fármaco es altamente lipofílico y biotransformado principalmente por oxidación hepática microsomal, siendo su principal metabolito el *m*-clorofenilpiperazina (*m*-CPP)<sup>24</sup>. Se ha

**Tabla 1.** Estudios realizados en la clínica empleando diferentes dosis de trazodona para el tratamiento de la depresión.

DIAGNÓSTICO	DOSIS mg	DURACIÓN DEL ESTUDIO	HALLAZGO	EFFECTOS SECUNDARIOS
Depresión endógena <sup>105</sup>	250-350	6 semanas	La eficacia clínica de la trazodona fue comparable a la imipramina.	Boca seca, mareo, constipación, somnolencia, dolor de cabeza, rash, sudoración.
Depresión moderada a severa con o sin ansiedad <sup>106</sup>	100-400	8 semanas	La eficacia clínica de la trazodona es comparable a la amitriptilina al disminuir el puntaje en la escala de Hamilton para depresión y ansiedad.	Boca seca, constipación, dolor de cabeza, somnolencia y vértigo.
Depresión <sup>107</sup>	150-300	24 semanas	La trazodona tuvo una eficacia clínica similar al dotiepina; sin embargo, en la primera semana de tratamiento, los pacientes tratados con trazodona tuvieron un mayor porcentaje de recuperación.	No se reportaron.
Depresión endógena profunda <sup>108</sup>	150-600	6 semanas	En el día 22 de tratamiento, la trazodona tuvo mayor efecto al compararse con la imipramina.	Boca seca, somnolencia, mareo, dolor de cabeza, sudoración, constipación, hipotensión, ataxia y náusea.
Depresión por dolor de cáncer <sup>109</sup>	75-150 25-100	-	La trazodona es utilizada después de la Imipramina y clorimipramina en pacientes para depresión relacionada con el dolor de cáncer.	No se reportaron.
Depresión mayor unipolar <sup>110</sup>	50-400	6 semanas	No se encontraron diferencias significativas al comparar trazodona con fluoxetina sobre la función cognitiva en pacientes de primidos.	No se reportaron.
Depresión mayor <sup>17</sup>	250 mg	> 6 semanas	La eficacia fue similar a la fluoxetina al disminuir el puntaje en la escala HAM-D21. La adición de pindolol al tratamiento de trazodona tuvo una eficacia clínica similar al tratamiento de trazodona con fluoxetina al disminuir el 50% del puntaje en la escala de depresión de Hamilton.	Somnolencia y astenia.
Depresión mayor <sup>111</sup>	100	5 semanas	La trazodona disminuyó el puntaje en la escala de Hamilton para depresión y la escala HSCL-58 (Hopkins Symptom Checklist- 58 items).	No se reportaron.
Distimia <sup>112</sup>	50-350	12 semanas 20 semanas		Sedación. Erección prolongada del pene.

sugerido que el sistema del citocromo P<sub>450</sub> (CYP, por sus siglas en inglés) está involucrado en el metabolismo de la trazodona y en particular, las isoenzimas CYP<sub>2D6</sub><sup>25</sup>, CYP<sub>1A2</sub><sup>26</sup> y CYP<sub>3A4</sub><sup>27</sup>. La trazodona se metaboliza casi completamente, ya que menos del 1% es excretada sin cambios en la orina y su unión a proteínas plasmáticas puede alcanzar un 95%<sup>23,24</sup>. Su farmacocinética se modifica en relación con la edad y el género, por ejemplo, el volumen de distribución (V<sub>d</sub>) es mayor en las mujeres que en hombres y esta diferencia aumenta en paralelo con edad y peso corporal; por el contrario, la depuración renal (Cl) disminuye con la edad, principalmente en hombres<sup>28</sup>. En la tabla

2 se resumen las características farmacocinéticas de la trazodona.

Las interacciones farmacológicas son comunes con el uso conjunto de antidepresivos y otros agentes terapéuticos u otras sustancias como el tabaco. La coadministración de trazodona con fluoxetina en pacientes con depresión mayor, incrementa la concentración plasmática de la trazodona y de su principal metabolito activo en un 31%<sup>29,30</sup> y produciendo sedación excesiva<sup>31</sup>.

La interacción farmacológica con el antimicótico ketoconazol, antirretrovirales ritonavir e indinavir<sup>32</sup> y el antibiótico linezolid<sup>33</sup>, inhiben el meta-

**Tabla 2.** Datos farmacocinéticos comparativos de trazodona en el ser humano.

Datos farmacocinéticos	Humano
Disponibilidad oral (%)	81±6 <sup>a, 104</sup> ↔ Ancianos, obesos
Excreción urinaria (%)	<1 <sup>a, 104</sup>
Unión a proteínas (%)	93 <sup>a, 104</sup>
Depuración (ml.min <sup>-1</sup> .kg <sup>-1</sup> )	2.1±1.0.1 <sup>a, 104</sup> ↓Ancianos <sup>b, 104</sup> , Obesos <sup>c, 104</sup>
Constante de eliminación (Ke) (h <sup>-1</sup> )	0.18 <sup>d, 113</sup>
Volumen de distribución (l/kg)	1.0 ± 0.1 <sup>e, 104</sup> ↑Ancianos, obesos
Vida media (t <sub>1/2</sub> ) (h)	5.9 ± 0.4 <sup>a, 104</sup> ↑Ancianos, obesos 4.1 <sup>d, 113</sup>
Área bajo la curva (ABC) µg h ml	6.32-5.80 <sup>-1 d, 113</sup>
Tiempo máximo (t <sub>max</sub> ) (h)	2.0±1.5 <sup>a, f, 104</sup> 1.3-1.2 <sup>d, 113</sup>
Concentración máxima µg/ml	1.5 ± .f, 104 1.07-1.05 <sup>d, 113</sup>

<sup>a</sup>El metabolito activo, *m*-clorofenilpiperazina. <sup>b</sup>Sólo es importante para varones. <sup>c</sup> Hay diferencia cuando la CI (clearance=depuración) se normaliza al peso corporal ideal. <sup>d</sup>Después de una dosis de 50 mg por vía oral en voluntarios sanos <sup>e</sup>V<sub>area</sub> informado. <sup>f</sup>Después de una dosis única de 100 mg por vía oral (cápsulas) administrada con un desayuno estándar a adultos saludables. <sup>g</sup>Después de una dosis de 5 mg/kg por vía IV

bolismo de la trazodona aumentando su concentración plasmática; por el contrario, el anticonvulsivante carbamazepina induce el metabolismo de la trazodona y provoca una disminución en su concentración plasmática y la de su metabolito activo<sup>34</sup>. La administración a corto plazo del antibiótico claritromicina incrementa la concentración máxima (C<sub>max</sub>), prolongando eliminación del tiempo de vida media (t<sub>1/2</sub>) y reduciendo eliminación, lo que resulta a su vez, en un aumento en la concentración plasmática de la trazodona y por lo tanto de sus efectos sedantes<sup>35</sup>. También se ha encontrado en fumadores concentraciones plasmáticas significativamente más bajas de

trazodona y una relación mayor *m*-CPP/trazodona que en no fumadores, pues la nicotina promueve el metabolismo de la trazodona<sup>26</sup>.

### Síndrome serotoninérgico

El síndrome serotoninérgico es provocado por fármacos que incrementan la disponibilidad de 5-HT, dando como resultado una reacción potencialmente mortal. Se caracteriza por cambios en el estado mental (confusión o hipomanía, agitación), hiperactividad autonómica (diarrea, escalofríos, fiebre, sudoración y taquicardia, entre otros síntomas) y anomalías neuromusculares (mioclonías, hiperreflexia y/o descoordinación motriz)<sup>36</sup>; la combinación de dosis bajas de trazodona con nefazodona (un antidepresivo SARI) provoca síndrome serotoninérgico<sup>37</sup>, de manera semejante a la combinación con paroxetina<sup>38</sup>, y con la fluoxetina<sup>39</sup> (ISRS). Estos efectos secundarios se deben a una interacción farmacodinámica que es producto al menos de acciones comunes sobre el mismo sistema de neurotransmisión y de interacciones farmacocinéticas de competencia de las isoenzimas del CYP, lo que aumenta los niveles plasmáticos de ambos antidepresivos<sup>40</sup>.

### Mecanismo de acción

Diversos autores han reportado que la trazodona ejerce acciones inhibitoras selectivas sobre el transporte de 5-HT, con una potencia menor que los antidepresivos ISRS<sup>41,42</sup> y que ejerce acciones agonistas, al menos parciales, sobre los receptores 5-HT<sub>1A</sub>, lo que explica su efecto antidepresivo<sup>43,44</sup>. También incrementa el número de sitios de unión (B<sub>max</sub>) de los receptores 5-HT<sub>1A</sub> en la corteza frontal de rata después de tres semanas de tratamiento<sup>45</sup> y a largo plazo, afecta la inhibición mediada por el receptor 5-HT<sub>1A</sub> de la actividad de la enzima adenilato ciclasa estimulada por la forskolina (un diterpeno que aumenta los niveles intracelulares de AMP<sub>c</sub> por activación de la enzima adenilato ciclasa)<sup>46</sup> en los receptores 5-HT<sub>1A</sub><sup>47</sup>. Otros autores sugieren que el principal mecanismo de acción se establece presinápticamente e involucra al SERT (serotonin reuptake transporter) y que el incremento en los niveles extracelulares de 5-HT está regulado por los subtipos de receptores 5-HT<sub>2</sub> sensibilizando el sistema serotoninérgico cortical<sup>48</sup>.

Aún cuando se ha afirmado que el efecto farmacológico más potente de la trazodona es su acción antagonista en los receptores 5-HT<sub>2A</sub> y 5-HT<sub>2C</sub>, también se comporta como un agonista del receptor

5-HT<sub>2C</sub> al menos en el cerebelo de rata, al inhibir la formación del monofosfato cíclico de guanosina (GMPc, por sus siglas en inglés) formada mediante la vía N-Metil-D-Aspartato (NMDA)<sup>49-51</sup>. Este hallazgo contribuye a explicar el priapismo relacionado con el uso de la trazodona y su principal metabolito, dado que la erección del pene está mediada parcialmente por los receptores 5-HT<sub>2C</sub><sup>52,53</sup>, además de sus acciones bloqueadoras sobre los receptores  $\alpha_1$  y  $\alpha_2$ -adrenérgicos y de histamina H<sub>1</sub> cerebrales, lo cual tal vez contribuye a su tendencia a inducir priapismo y sedación, respectivamente<sup>54,55</sup>.

La trazodona carece de efecto sobre el sistema colinérgico, por lo que no provoca efectos secundarios característicos de los antidepresivos tricíclicos<sup>56</sup> como son boca seca, estreñimiento y visión borrosa, entre otros; de hecho, es el antidepresivo con menor potencia para antagonizar a receptores muscarínicos anticolinérgicos en células del núcleo caudado de seres humanos<sup>57</sup>.

### Otros usos en la clínica

La ansiedad es un trastorno del estado de ánimo que se encuentra con frecuencia asociado a depresión. La Asociación Americana de Psiquiatría la define como un estado emocional de intranquilidad y excitación nerviosa, cuya característica fundamental es gran preocupación hacia el entorno, provocando respuesta exagerada. Los síntomas fisiológicos incluyen hiperactividad del sistema autónomo, lo que se refleja como sudoración, enrojecimiento, dificultad respiratoria, palpitaciones, taquicardia, así como mareos, dolor en el pecho o temblores. También ocurren síntomas subjetivos como preocupación, pérdida de concentración, tensión, agitación, sentimientos de pánico, miedo o terror<sup>2</sup>.

La trazodona ha demostrado ser clínicamente efectiva para tratar algunos casos de ansiedad, sobre todo ansiedad concurrente con depresión<sup>58</sup>, pero también la ansiedad generalizada<sup>7</sup>, bulimia nerviosa<sup>59</sup>, trastorno obsesivo compulsivo<sup>60</sup> y agitación psicomotora, además de que disminuye la agresividad<sup>61</sup>. También se ha utilizado como fármaco alternativo en pacientes en abstinencia a benzodiacepinas<sup>62</sup>. Sin embargo, existen datos controversiales sobre las propiedades ansiolíticas de la trazodona en el trastorno de pánico<sup>63,64</sup>.

Se ha utilizado este fármaco para el tratamiento de otros padecimientos relacionados de manera directa e indirecta con depresión o ansiedad, como insomnio, por sus efectos sedantes y ansiolíticos<sup>65</sup>,

con mejores resultados que la fluoxetina<sup>66</sup>. En pacientes con insomnio relacionado con depresión, la trazodona disminuyó el puntaje en la escala HAM-D y aumentó la latencia y el tiempo total de sueño<sup>67</sup>. También ha resultado ser efectiva para tratar el insomnio relacionado con el uso de antidepresivos ISRS<sup>68</sup>; cuando se combina fluoxetina o bupropión con trazodona, se obtiene mejor calidad y latencia del sueño<sup>69</sup>. Además se ha utilizado para inducir el sueño en pacientes no deprimidos<sup>70</sup> y en el insomnio asociado con alcoholismo, aunque su eficacia es menor al de la gabapentina<sup>71</sup>; sin embargo, existen algunos reportes de arritmias y priapismo<sup>72</sup>.

En 1983 se publicó el primer reporte de casos de priapismo relacionados con el uso de la trazodona<sup>73</sup>. El priapismo es la erección persistente del pene en ausencia de excitación sexual y que no puede ser aliviada por la relación sexual o masturbación<sup>74</sup>. Algunos autores sostienen que las propiedades antagonistas  $\alpha$ -adrenérgicas de este fármaco, quizás causan priapismo por acción local<sup>75</sup>, dado que interfiere con el control simpático de detumescencia peneana<sup>76</sup>; sin embargo, se ha reportado aumento de la libido<sup>77</sup>, lo que apoya su uso en la disfunción eréctil<sup>78,79</sup>, apoyado además por su acción 5-HT<sup>80</sup>.

La disfunción eréctil se define como: incapacidad para llevar a cabo y/o mantener una erección adecuada para lograr una actividad sexual satisfactoria. Según datos del año 2000, la disfunción eréctil afectó a casi 152 millones de hombres en el mundo<sup>81</sup>. En México, la prevalencia general es del 55%, en pacientes con depresión del 59% y con depresión en comorbilidad con otras enfermedades es del 60%<sup>82</sup>. El uso de la trazodona en el tratamiento de la disfunción eréctil es controversial, pues en estudios doble-ciego que se realizaron en pacientes con disfunción eréctil, se demostró que la trazodona produjo efectos comparables al placebo<sup>83,84</sup>. En otro estudio llevado a cabo en pacientes con disfunción eréctil relacionada con problemas psicogénicos que no habían respondido favorablemente al tratamiento con sildenafil (un inhibidor selectivo de GMPc específico de la fosfodiesterasa tipo V), se les administró conjuntamente trazodona y se observó respuesta favorable en el 66.7% de los casos<sup>85</sup>. También ha sido utilizada para trastornos sexuales relacionados con el uso de antidepresivos ISRS, ya que la adición de trazodona logró disminución de la disfunción sexual (erección en los hombres y lubricación en mujeres) y síntomas depresivos y de ansiedad<sup>86,87</sup>. En este sentido recordáramos el riesgo de emplear sustancias que tienen perfiles de acción farmacológica semejante.



En cuanto a la incidencia de priapismo asociado con el tratamiento de la trazodona, uno de cada 10,000 ó uno de cada 1,000 lo reportan<sup>88,89</sup>. En un estudio de revisión realizado en España, se concluyó que en ocho años, sólo hubo un caso de priapismo<sup>90</sup>. Hay datos que sugieren que el priapismo puede darse principalmente en los primeros 28 días de tratamiento, pero que la mayoría de los casos ocurren con dosis de 150 mg/día o menos. Sin embargo, se han descrito casos en que el priapismo aparece a los 18 meses de iniciado el tratamiento y que cualquier edad puede ser vulnerable a este efecto adverso<sup>88,91</sup>. Se ha reportado priapismo del clítoris relacionado con el tratamiento de este antidepresivo<sup>92,93</sup>.

La trazodona además es utilizada en pacientes con *delirium tremens* en dosis de 25-150 mg/día<sup>94</sup> y como terapia coadyuvante en casos de manía, síndrome de Tourette<sup>95</sup>, esquizofrenia<sup>96,97</sup> y enfermedad de Alzheimer<sup>98-100</sup>, aunque, sin duda, son necesarios estudios a largo plazo y con un número mayor de pacientes, para determinar si la trazodona es eficaz para tratar manifestaciones conductuales de la demencia relacionada con Alzheimer<sup>101</sup>.

## CONCLUSIONES

Actualmente en México y en varios países del mundo la trazodona ha sido desplazada por antidepresivos ISRS, aún cuando en la práctica clínica tiene una eficacia similar para el tratamiento de depresión, además de que se ha reportado el uso concomitante de la trazodona con la finalidad de aliviar los síntomas de ansiedad y trastornos del sueño causados por los ISRS<sup>102</sup>, lo que, sin embargo, aumenta el riesgo de producir un síndrome serotoninérgico, por lo que valdría la pena realizar estudios clínicos utilizando trazodona en monoterapia para aquellos casos de comorbilidad entre ansiedad y depresión<sup>103</sup> o trastornos del sueño.

Una de las desventajas de la trazodona frente a los antidepresivos ISRS es su régimen de dosificación, pues se sugiere tomar dosis divididas durante el día<sup>13</sup>, a diferencia de los ISRS que es de una sola toma al día. Sin embargo, la trazodona ofrece la ventaja de bajo costo, ya que el precio de los antidepresivos ISRS es de 2 a 3 veces el precio del primero.

Los efectos secundarios relacionados con el uso de la trazodona son debidos quizás a dosis altas empleadas, es por ello, que es necesario realizar más estudios a niveles básico y clínico probando dosis menores de trazodona a largo plazo que tengan una buena eficacia clínica, tomando en cuenta que los

antidepresivos requieren de dos a tres semanas para ejercer sus efectos terapéuticos al involucrar procesos sinápticos plásticos de lenta instauración<sup>104</sup>, un aspecto que cuestiona muchos de los estudios realizados, principalmente con modelos animales en que la norma casi generalizada es usar dosis altas en toma única.

## Agradecimientos

Durante el desarrollo de este trabajo Gabriela Alcántara-López y Minerva Hernández-Lozano recibieron becas del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT, México) Reg. 197674 y 170667, respectivamente. El trabajo fue parcialmente subvencionado por el CONACyT (CB-2006-1, 61741) y el Sistema Nacional de Investigadores (SNI, Exp. AGG: 32755 y CMC: 754).

## REFERENCIAS

1. Ten Have M, de Graaf R, Vollebergh W, Beekman A. What depressive symptoms are associated with the use of care services?. Results from the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *J Affect Disord* 2004; 80 (2-3): 239-48.
2. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-IV-TR)*. 4ª. Edición. Washington, DC. *Ame Psychi Assoc*, 2000.
3. World Health Organization Mental Health. *New understanding, new hope*. Geneva: World Health Organization, 2001.
4. Post RM. Transduction of psychosocial stress into the neurobiology of recurrent affective disorder. *Am J Psychiatry* 1992; 149 (8): 999-1010.
5. Murray CJL, Lopez AD. A comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020. En: Murray CJL, Lopez AD, editores. *The global burden of disease and injury*. Vol. 1. Cambridge, Mass: Harvard University Press, 1996.
6. Silvestrini B, Lisciani R. Pharmacology of trazodone. *Curr Ther Res Clin Exp* 1973; 15 (10): 749-54.
7. Rickels K, Downing R, Schweizer E, Hassman H. Antidepressants for the treatment of generalized anxiety disorder. A placebo-controlled comparison imipramine, trazodone, and diazepam. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50 (11):884-95.
8. Becker PM. Trazodone as a hypnotic in major depression. *Sleep Med* 2004; 5 (1):7-8.
9. Silvestrini B, Cioli V, Burberi S, Catanese B. Pharmacological properties of AF 1161, a new psychotropic drug. *Int J Neuropharmacol* 1968; 7 (6): 587-99.
10. Palazzo G. Chemistry of trazodone. *Curr Ther Res Clin Exp* 1973; 15 (10): 745-8.
11. Stahl SM. Newer antidepressants and mood stabilizers. En: Stahl SM. Editor. *Essential psychopharmacology. Neuroscientific basis and practical applications*. Cambridge University Press, 2004.
12. Coccaro EF, Siever LJ. Second generation antidepressants: a comparative review. *J Clin Pharmacol* 1985; 25 (4): 241-60.
13. Bristol-Myers Squibb Company. Información del producto Desyre<sup>®</sup> (clorhidrato de trazodona). Princeton, New Jersey. 2003.
14. Blacker R, Shanks NJ, Chapman N, Davey A. The drug treatment of depression in general practice: a comparison of

- nocte administration of trazodone with mianserin, dothiepin and amitriptyline. *Psychopharmacology (Berl)* 1988; 95 Suppl: S18-24.
15. Weisler RH, Johnston JA, Lineberry CG, Samara B, Branconnier RJ, Billow AA. Comparison of bupropion and trazodone for the treatment of major depression. *J Clin Psychopharmacol* 1994; 14 (3): 170-9.
  16. Munizza C, Olivieri L, Di Loreto G, Dionisio P. A comparative, randomized, double-blind study of trazodone prolonged-release and sertraline in the treatment of major depressive disorder. *Curr Med Res Opin* 2006; 22 (9): 1703-13.
  17. Beasley CM Jr, Dornseif BE, Pultz JA, Bosomworth JC, Saylor ME. Fluoxetine versus trazodone: efficacy and activating-sedating effects. *J Clin Psychiatry* 1991; 52 (7): 294-9.
  18. Feighner JP, Boyer WF. Overview of USA controlled trials of trazodone in clinical depression. *Psychopharmacology (Berl)* 1988; 95 Suppl: S50-3.
  19. Sánchez Ruiz JC, González López E, Aparicio Tijeras C, Ezquerro Gadea J. Hepatotoxicity due to trazodone. *Aten Primaria* 2004; 34 (2): 104.
  20. Rettman KS, McClintock C. Hepatotoxicity after short-term trazodone therapy. *Ann Pharmacother* 2001;35(12):1559-61.
  21. Lin CC, Lin PY, Lee Y, Chang YY, Chen CH. Tardive dystonia and tardive sensory syndrome related to trazodone: a case report. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008; 32 (6): 1609-10.
  22. Balestrieri G, Cerudelli B, Ciaccio S, Rizzoni D. Hyponatraemia and seizure due to overdose of trazodone. *BMJ* 1992; 304 (6828): 686.
  23. Nilsen OG, Dale O. Single dose pharmacokinetics of trazodone in healthy subjects. *Pharmacol Toxicol* 1992; 71 (2): 150-3.
  24. Caccia S, Ballabio M, Samanin R, Zanini MG, Garattini S. (-)-m-Chlorophenyl-piperazine, a central 5-hydroxytryptamine agonist, is a metabolite of trazodone. *J Pharm Pharmacol* 1981; 33 (7): 477-8.
  25. Yasui N, Otani K, Kaneko S, Ohkubo T, Osanai T, Ishida M, et al. Inhibition of trazodone metabolism by thioridazine in humans. *Ther Drug Monit* 1995; 17 (4): 333-5.
  26. Ishida M, Otani K, Kaneko S, Ohkubo T, Osanai T, Yasui N, et al. Effects of various factors on steady state plasma concentrations of trazodone and its active metabolite m-chlorophenylpiperazine. *Int Clin Psychopharmacol* 1995; 10 (3): 143-6.
  27. Rotzinger S, Fang J, Baker GB. Trazodone is metabolized to m-chlorophenylpiperazine by CYP3A4 from human sources. *Drug Metab Dispos* 1998; 26 (6): 572-5.
  28. Greenblatt DJ, Friedman H, Burstein ES, Scavone JM, Blyden GT, Ochs HR, et al. Trazodone kinetics: effect of age, gender, and obesity. *Clin Pharmacol Ther* 1987; 42 (2): 193-200.
  29. Aranow AB, Hudson JI, Pope HG Jr, Grady TA, Laage TA, Bell IR, et al. Elevated antidepressant plasma levels after addition of fluoxetine. *Am J Psychiatry* 1989; 146 (7): 911-3.
  30. Maes M, Westenberg H, Vandoolaeghe E, Demedts P, Wauters A, Neels H, et al. Effects of trazodone and fluoxetine in the treatment of major depression: therapeutic pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions through formation of meta-chlorophenylpiperazine. *J Clin Psychopharmacol* 1997; 17 (5): 358-64.
  31. Metz A, Shader RI. Adverse interactions encountered when using trazodone to treat insomnia associated with fluoxetine. *Int Clin Psychopharmacol* 1990; 5 (3): 191-4.
  32. Zalma A, von Moltke LL, Granda BW, Harmatz JS, Shader RI, Greenblatt DJ. *In vitro* metabolism of trazodone by CYP3A: inhibition by ketoconazole and human immunodeficiency viral protease inhibitors. *Biol Psychiatry* 2000; 47 (7): 655-61.
  33. Bergeron L, Boulé M, Perreault S. Serotonin toxicity associated with concomitant use of linezolid. *Ann Pharmacother* 2005; 39 (5): 956-61.
  34. Otani K, Ishida M, Kaneko S, Mihara K, Ohkubo T, Osanai T. Effects of carbamazepine coadministration on plasma concentrations of trazodone and its active metabolite m-chlorophenylpiperazine. *Ther Drug Monit* 1996; 18 (2): 164-7.
  35. Farkas D, Volak LP, Harmatz JS, von Moltke LL, Court MH, Greenblatt DJ. Short-term clarithromycin administration impairs clearance and enhances pharmacodynamic effects of trazodone but not of zolpidem. *Clin Pharmacol Ther* 2009; 85 (6): 644-50.
  36. Boyer EW, Shannon M. The serotonin syndrome. *N Engl J Med* 2005; 352 (11): 1112-20.
  37. Margolese HC, Chouinard G. Serotonin syndrome from addition of low-dose trazodone to nefazodone. *Am J Psychiatry* 2000; 157 (6): 1022.
  38. Reeves RR, Bullen JA. Serotonin syndrome produced by paroxetine and low-dose trazodone. *Psychosomatics* 1995; 36 (2): 159-60.
  39. George TP, Godleski LS. Possible serotonin syndrome with trazodone addition to fluoxetine. *Biol Psychiatry* 1996; 39 (5): 384-5.
  40. Rotzinger S, Bourin M, Akimoto Y, Coutts RT, Baker GB. Metabolism of some «second»- and «fourth»-generation antidepressants: iprindole, viloxazine, bupropion, mianserin, maprotiline, trazodone, nefazodone, and venlafaxine. *Cell Mol Neurobiol* 1999; 19 (4): 427-42.
  41. Stefanini E, Fadda F, Medda L, Gessa GL. Selective inhibition of serotonin uptake by trazodone, a new antidepressant agent. *Life Sci* 1976; 18 (12): 1459-65.
  42. Owens MJ, Morgan WN, Plott SJ, Nemeroff CB. Neurotransmitter receptor and transporter binding profile of antidepressants and their metabolites. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 283 (3):1305-22.
  43. Kinney GG, Griffith JC, Hudzik TJ. Antidepressant-like effects of 5-hydroxytryptamine<sub>1A</sub> receptor agonists on operant responding under a response duration differentiation schedule. *Behav Pharmacol* 1998; 9 (4): 309-18.
  44. Odagaki Y, Toyoshima R, Yamauchi T. Trazodone and its active metabolite m-chlorophenylpiperazine as partial agonists at 5-HT<sub>1A</sub> receptors assessed by [<sup>35</sup>S]GTPγS binding. *J Psychopharmacol* 2005; 19 (3): 235-41.
  45. Akiyoshi J, Tsuchiyama K, Yamada K, Mizobe Y, Nakamura M, Nagayama H. Effect of IAP and chronic antidepressant administration on the 5HT<sub>1A</sub> receptor in rat cortical membranes. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1992; 16(3):339-49.
  46. Tsuchiyama K, Nagayama H, Akiyoshi J, Yamada K, Miyamoto T, Yamauchi C. Effect of chronic administration of trazodone on the 5-HT<sub>1A</sub> mediated inhibition of forskolin-stimulated adenylate cyclase activity. *Jpn J Psychiatry Neurol* 1991; 45 (1): 139-40.
  47. Newman ME, Lerer B, Shapira B. 5-HT<sub>1A</sub> receptor mediated effects of antidepressants. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1993; 17 (1): 1-19.
  48. Pazzagli M, Giovannini MG, Pepeu G. Trazodone increases extracellular serotonin levels in the frontal cortex rats. *Eur J Pharmacol* 1999; 383(3): 249-57.
  49. Wander TJ, Nelson A, Okazaki H, Richelson E. Antagonism by antidepressants of serotonin S<sub>1</sub> and S<sub>2</sub> receptors of normal human brain in vitro. *Eur J Pharmacol* 1986; 132 (2-3): 115-21.
  50. Marek GJ, Mc Dougle CJ, Price LH, Seiden LS. A comparison of trazodone and fluoxetine: implications for a serotonergic mechanism of antidepressant action. *Psychopharmacology*

- (Berl) 1992; 109 (1-2): 2-11.
51. Golden RN, Dawkins K, Nicholas L, Bebchuk JM. Trazodone, nefazodone, bupropion and mirtazapine. En: Schatzberg AF, Nemeroff CB, editores. *The American Psychiatric Press Textbook of Psychopharmacology*. Washington DC. Ame Psychi Press 1998; 251-69.
  52. Berendsen HH, Jenck F, Broekkamp CL. Involvement of 5-HT<sub>1C</sub>-receptors in drug-induced penile erections in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 1990; 101 (1): 57-61.
  53. Millan MJ, Peglion JL, Lavielle G, Perrin-Monneyron S. 5-HT<sub>2C</sub> receptors mediate penile erections in rats: actions of novel and selective agonists and antagonists. *Eur J Pharmacol* 1997; 325 (1): 9-12.
  54. Clements-Jewery S. The development of cortical beta-adrenoceptor subsensitivity in the rat by chronic treatment with trazodone, doxepin and mianserine. *Neuropharmacology* 1978; 17 (9): 779-81.
  55. Clements-Jewery S, Robson PA, Chidley LJ. Biochemical investigations into the mode of action of trazodone. *Neuropharmacology* 1980; 19 (12): 1165-73.
  56. Taylor DP, Hyslop DK, Riblet LA. Trazodone, a new nontricyclic antidepressant without anticholinergic activity. *Biochem Pharmacol* 1980; 29 (15): 2149-50.
  57. El-Fakahany E, Richelson E. Antagonism by antidepressants of muscarinic acetylcholine receptors of human brain. *Br J Pharmacol* 1983; 78(1): 97-102.
  58. Brogden RN, Heel RC, Speight TM, Avery GS. Trazodone: a review of its pharmacological properties and therapeutic use in depression and anxiety. *Drugs* 1981; 21 (6): 401-29.
  59. Pope HG Jr, Keck PE Jr, McElroy SL, Hudson JL. A placebo-controlled study of trazodone in bulimia nervosa. *J Clin Psychopharmacol* 1989; 9 (4): 254-9.
  60. Piggot TA, L'Heureux F, Rubenstein CS, Bernstein SE, Hill JL, Murphy DL. A double-blind, placebo controlled study of trazodone in patients with obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1992; 12 (3): 156-62.
  61. Sultzer DL, Gray KF, Gunay I, Berisford MA, Mahler ME. A double-blind comparison of trazodone and haloperidol for treatment of agitation in patients with dementia. *Am J Geriatr Psychiatry* 1997; 5 (1): 60-9.
  62. Anseau M, De Roeck J. Trazodone in benzodiazepine dependence. *J Clin Psychiatry* 1993; 54 (5): 189-91.
  63. Charney DS, Woods SW, Goodman WK, Rifkin B, Kinch M, Aiken B, et al. Drug treatment of panic disorder: the comparative efficacy of imipramine, alprazolam, and trazodone. *J Clin Psychiatry* 1986; 47 (12): 580-6.
  64. Mavissakalian M, Perel J, Bowler K, Dealy R. Trazodone in the treatment of panic disorder and agoraphobia with panic attacks. *Am J Psychiatry* 1987; 144 (6): 785-7.
  65. Mendelson WB. A review of the evidence for the efficacy and safety of trazodone in insomnia. *J Clin Psychiatry* 2005; 66 (4): 469-76.
  66. Kallepalli BR, Bhatara VS, Fogas BS, Tervo RC, Misra LK. Trazodone is only slightly faster than fluoxetine in relieving insomnia in adolescents with depressive disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1997; 7 (2): 97-107.
  67. Scharf MB, Sachais BA. Sleep laboratory evaluation of effects and efficacy of trazodone in depressed insomniac patients. *J Clin Psychiatry* 1990; 51 Suppl 9: 13-7.
  68. Kaynak H, Kaynak D, Gözükmizi E, Guillemineault C. The effects of trazodone on sleep in patients treated with stimulant antidepressants. *Sleep Med* 2004; 5 (1): 15-20.
  69. Nierenberg AA, Adler LA, Peselow E, Zornberg G, Rosenthal M. Trazodone for antidepressant-associated insomnia. *Am J Psychiatry* 1994; 151 (7): 1069-72.
  70. Ringdahl EN, Pereira SL, Delzell JE Jr. Treatment of primary insomnia. *J Am Board Fam Pract* 2004; 17(3): 212-9.
  71. Karam-Hage M, Brower KJ. Open pilot study of gabapentin versus trazodone to treat insomnia in alcoholic outpatients. *Psychiatry Clin Neurosci* 2003; 57 (5): 542-4.
  72. James SP, Mendelson WB. The use of trazodone as a hypnotic: a critical review. *J Clin Psychiatry* 2004; 65 (6): 752-5.
  73. Scher M, Krieger JN, Juergens S. Trazodone and priapism. *Am J Psychiatry* 1983; 140 (10): 1362-3.
  74. Burnett AL. Pathophysiology of priapism: dysregulatory erection physiology thesis. *J Urol* 2003; 170 (1): 26-34.
  75. Abber JC, Lue TF, Luo JA, Juenemann KP, Tanagho EA. Priapism induced by chlorpromazine and trazodone: mechanism of action. *J Urol* 1987; 137 (5): 1039-42.
  76. Saenz de Tejada I, Ware JC, Blanco R, Pittard JT, Nadig PW, Azadzi KM, et al. Pathophysiology of prolonged penile erection associated with trazodone use. *J Urol* 1991; 145 (1): 60-4.
  77. Brant WO, Garcia MM, Bella AJ, Chi T, Lue TF. T-shaped shunt and intracavernous tunneling for prolonged ischemic priapism. *J Urol* 2009;181(4):1699-705.
  78. Lance R, Albo M, Costabile RA, Steers WD. Oral trazodone as empirical therapy for erectile dysfunction: a retrospective review. *Urology* 1995; 46 (1): 117-20.
  79. Krege S, Goepel M, Sperling H, Michel MC. Affinity of trazodone for human penile  $\alpha_1$ - and  $\alpha_2$ -adrenoceptors. *BJU Int* 2000; 85 (7): 959-61.
  80. Eardley I. New oral therapies for the treatment of erectile dysfunction. *Br J Urol* 1998; 81 (1): 122-7.
  81. McKinlay JB. The worldwide prevalence and epidemiology of erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 2000; 12 Suppl 4: S6-11.
  82. Ugarte y Romano F, Barroso-Aguirre J. Prevalencia de disfunción eréctil en México y factores de riesgo asociados. *Revista Mexicana de Urología* 2001; 61 (2): 63-76.
  83. Costabile RA, Spevak M. Oral trazodone is not effective therapy for erectile dysfunction: a double-blind, placebo controlled trial. *J Urol* 1999; 161 (6): 1819-22.
  84. Enzlin P, Vanderschueren D, Bonte L, Vanderborght W, Declercq G, Demyttenaere K. Trazodone: a double-blind, placebo-controlled, randomized study of its effects in patients with erectile dysfunction without major organic findings. *Int J Impot Res* 2000; 12 (4): 223-8.
  85. Taneja R. A rational combination pharmacotherapy in men with erectile dysfunction who initially failed to oral sildenafil citrate alone: a pilot study. *J Sex Med* 2007;4(4 Pt 2): 1136-41.
  86. Matarredona J, Pérez E, Bonete JM. Actividad del hidroclorhidrato de trazodona en los trastornos sexuales producidos por los antidepresivos ISRS. *Psiquiatr Biol* 2005;12 (1):8-13.
  87. Stryjer R, Spivak B, Strous RD, Shiloh R, Harary E, Polak L, et al. Trazodone for the treatment of sexual dysfunction induced by serotonin reuptake inhibitors: A preliminary open-label study. *Clin Neuropharmacol* 2008. En prensa.
  88. Warner MD, Peabody CA, Whiteford HA, Hollister LE. Trazodone and priapism. *J Clin Psychiatry* 1987;48(6):244-5.
  89. Thompson JW Jr, Ware MR, Blashfield RK. Psychotropic medication and priapism: a comprehensive review. *J Clin Psychiatry* 1990; 51 (10): 430-3.
  90. Portillo Martín JA, Correas Gómez MA, Gutiérrez Baños JL, Martín García B, Hernández Rodríguez R, del Valle Schaan JI, et al. Incidence of priapism at the Marqués de Valdecilla University Hospital in Santander. *Arch Esp Urol* 2001; 54 (3): 241-6.
  91. Correas Gómez MA, Portillo Martín JA, Martín García B, Hernández Rodríguez R, Gutiérrez Baños JL, del Valle Shaan JI, et al. Trazodone-induced priapism. *Actas Urol Esp* 2000;



- 24 (10): 840-2.
92. Pescatori ES, Engelman JC, Davis G, Goldstein I. Priapism of the clitoris: a case report following trazodone use. *J Urol* 1993; 149 (6): 1557-9.
93. Medina CA. Clitoral priapism: a rare condition presenting as a cause of vulvar pain. *Obstet Gynecol* 2002;100(5 Pt 2):1089-91.
94. Nayeem K, O'Keefe S. Delirium. *Clin Med* 2003; 3 (5):412-5.
95. Saccomani L, Rizzo P, Nobili L. Combined treatment with haloperidol and trazodone in patients with tic disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2000; 10 (4): 307-10.
96. Hayashi T, Yokota N, Takahashi T, Tawara Y, Nishikawa T, Yano T. Benefits of trazodone and mianserin for patients with late-life chronic schizophrenia and tardive dyskinesia: an add-on, double-blind, placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol* 1997;12 (4): 199-205.
97. Kaneda Y. Successful treatment with trazodone for repetitive behavior in schizophrenia. *Nord J Psychiatry* 2001;55 (6):448.
98. Lebert F, Pasquier F, Petit H. Behavioral effects of trazodone in Alzheimer's disease. *J Clin Psychiatry* 1994; 55 (12): 536-8.
99. Teri L, Logsdon RG, Peskind E, Raskind M, Weiner MF, Tractenberg RE, et al. Treatment of agitation in AD: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Neurology* 2000; 55 (9): 1271-8.
100. Kitamura Y, Kudo Y, Imamura T. Trazodone for the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD) in Alzheimer's disease: a retrospective study focused on the aggression and negativism in caregiving situations. *No To Shinkei* 2006; 58 (6): 483-8.
101. Martinon-Torres G, Fioravanti M, Grimley EJ. Trazodone for agitation in dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (4): CD004990.
102. Rascati K. Drug utilization review of concomitant use of specific serotonin reuptake inhibitors or clomipramine with antianxiety/sleep medications. *Clin Ther* 1995; 17 (4): 786-90.
103. Heinze G, Escalante CA, Fernández LR, Galli E, León AC, Moreno RA, et al. The coexistence of depression and anxiety. *Salud Mental* 1999; 22 (3): 1-4.
104. Baldessarini RJ. Fármacos y tratamiento para trastornos psiquiátricos. En: Hardman JG, Limbird LE, editores. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. México: McGraw-Hill, 2003: 455-91.
105. Al-Yassiri MM, Bridges PK. Trazodone efficacy and safety in endogenous depression: a double blind comparison with imipramine. *Neuropharmacol* 1980; 19 (12): 1191-3.
106. Murphy JE, Anker SI. An evaluation of trazodone in the treatment of depression. *Neuropharmacology* 1980;19(12): 1217-8.
107. Pierce D. A comparison of trazodone and dothiepin in depression. *Neuropharmacology* 1980; 19 (12): 1219-20.
108. Al-Yassiri MM, Anker SI, Bridges PK. A double blind comparison of the efficacy and safety of trazodone and imipramine in endogenous depression. *J Affect Disord* 1983; 5 (4): 333-40.
109. Magni G, Arsie D, De Leo D. Antidepressants in the treatment of cancer pain. A survey in Italy. *Pain* 1987; 29 (3): 347-53.
110. Fudge JL, Perry PJ, Garvey MJ, Kelly MW. A comparison of the effect of fluoxetine and trazodone on the cognitive functioning of depressed outpatients. *J Affect Disord* 1990; 18 (4): 275-80.
111. Maes M, Vandoolaeghe E, Desnyder R. Efficacy of treatment with trazodone in combination with pindolol or fluoxetine in major depression. *J Affect Disord* 1996; 41 (3): 201-10.
112. Rosenthal J, Hemlock C, Hellerstein DJ, Yanowitch P, Kasch K, Schupak C, et al. A preliminary study of serotonergic antidepressants in treatment of dysthymia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1992; 16 (6): 933-41.
113. Anker SI, Martin BK, Rogers MS, Carpenter PK, Graham C. Trazodone-a new assay procedure and some pharmacokinetic parameters. *Br J Clin Pharmacol* 1981;11(5):505-9.