

# Tratamiento de combinación con reboxetina en pacientes con depresión mayor no respondedores o con respuesta parcial a inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

G. Rubio<sup>a</sup>, L. San<sup>b</sup>, F. López-Muñoz<sup>c</sup>, P. García-García<sup>c</sup> y C. Álamo<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Psiquiatría. Hospital Universitario La Paz. Madrid. <sup>b</sup> Complejo Asistencial en Salud Mental Benito Menni. Sant Boi. Barcelona. <sup>c</sup> Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad de Alcalá. Madrid

## Combination therapy with reboxetine for major depression patients who are partial or nonresponders to serotonin selective reuptake inhibitors

### Resumen

**Introducción.** Estudios recientes han confirmado la utilidad de la terapéutica de combinación con dos antidepressivos de diferentes familias farmacológicas en pacientes con depresión resistente al tratamiento en monoterapia.

**Métodos.** En este estudio, de diseño abierto, prospectivo y de 6 semanas de duración, se ha evaluado la eficacia, como estrategia de combinación, de la adición de reboxetina a 34 pacientes con depresión mayor que previamente no habían respondido, o lo había hecho de forma parcial, al tratamiento convencional en monoterapia con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). Los datos fueron analizados mediante el método de intención de tratar.

**Resultados.** La disminución media en la puntuación de la Escala de Hamilton para la depresión de 21 ítem (HAM-D) fue del 49,4% (de 26,9 a 13,6;  $p < 0,0001$ ) y en la Escala impresión clínica global (ICG) del 40,4% (de 4,6 a 2,7;  $p < 0,0001$ ). Al final del tratamiento, el 47,1% de los pacientes fue considerado en remisión (HAM-D  $\leq 10$ ), el 55,9% evaluado como respondedor (HAM-D  $\leq 50$ %) y el 58,8% considerado en mejoría (ICG  $< 4$ ). No se observaron efectos adversos graves durante el tratamiento de combinación, siendo los más frecuentes el nerviosismo y la retención urinaria (5,9%).

**Conclusiones.** Los resultados de este estudio constatan que la estrategia de combinación con reboxetina es una herramienta potencialmente útil en casos de depresión resistente al tratamiento en monoterapia con ISRS.

**Palabras clave:** Depresión mayor. Depresión resistente. Tratamiento de combinación. Reboxetina. ISRS.

### Summary

**Introduction.** Recent studies have confirmed the usefulness of the therapeutical combination of two antidepressants from different pharmacological families in patients with single drug therapy resistant depression.

**Methods.** In this prospective 6 weeks open-labeled study, efficacy of combination strategy was evaluated. This included the addition of reboxetine to 34 outpatients with DSM-IV major depressive disorder, who had not responded previously, or who partially responded to conventional treatment in single drug therapy with serotonin selective reuptake inhibitors (SSRI). Data were analyzed on a intent-to-treat basis.

**Results.** Mean decrease in the 21 item Hamilton depression rating scale (HDRS) score was 49.4% (from 26.9 to 13.6;  $p < 0.0001$ ) and in the clinical global impressions scale (CGI) was 40.4% (from 4.6 to 2.7;  $p < 0.0001$ ). At the end of the treatment, 47.1% of the patients were considered in remission (HDRS  $\leq 10$ ), 55.9% evaluated as responders (HDRS  $\leq 50$ %) and 58.8% considered as having improvement (CGI  $< 4$ ). No serious side effects were observed during combination therapy, the most frequent being nervousness and the urinary hesitancy (5.9%).

**Conclusions.** The results of this study suggest that addition of reboxetine to SSRI may be an effective and well-tolerated strategy in treatment-resistant patients who have failed to adequately respond to single drug therapy with SSRI.

**Key words:** Major depression. Resistant depression. Combination treatment. Reboxetine. SSRI.

### Correspondencia:

Cecilio Álamo  
Juan Ignacio Luca de Tena, 8  
28027 Madrid  
Correo electrónico: celamo@readysoft.es

## INTRODUCCIÓN

La depresión es un trastorno psiquiátrico altamente frecuente, cuya prevalencia oscila, según distintos estudios, entre el 5% del National Comorbidity Survey<sup>1</sup> y el 17% del estudio *Depression Research in European Society* (DEPRES)<sup>2</sup>. En España, los datos obtenidos muestran una prevalencia ponderada del 6,7%<sup>3,4</sup>. Estas cifras tan elevadas confirman el serio problema que representa en

la actualidad la depresión, no sólo desde el punto de vista exclusivamente clínico, sino en términos de pérdida de calidad de vida para el paciente y de coste económico para la sociedad (utilización de recursos asistenciales, pérdida de productividad, etc.)<sup>5,6</sup>. Además, de estos pacientes, se estima que entre un 30 y un 40% no responden adecuadamente a la terapéutica antidepressiva, a la dosis, cumplimentación y duración del tratamiento correctos<sup>7-14</sup>, aunque cuando se establecen criterios pragmáticos sobre «depresión resistente al tratamiento» estas cifras parecen ser inferiores (15-20%)<sup>15</sup>.

A pesar de la importancia de estos datos, en la actualidad no existe consenso sobre la definición de depresión resistente al tratamiento o depresión refractaria<sup>15-18</sup>. Las opiniones son variadas y consideran aspectos sobre la idoneidad del fármaco administrado, la dosis, la duración del tratamiento, la historia terapéutica previa, etc.<sup>12,19,20</sup>. Por este motivo cada vez se recurre más a la acepción de pacientes no respondedores o parcialmente respondedores a la terapéutica antidepressiva<sup>21</sup>. Sin embargo, sí existe un criterio unánime sobre el pronóstico negativo de este tipo de depresión, que tiende, en mayor medida que en los casos de respuesta positiva, a la cronicidad, con episodios más frecuentes y de mayor severidad y con un riesgo de suicidio incrementado<sup>22</sup>.

En el abordaje de los pacientes parcialmente respondedores o no respondedores al tratamiento antidepressivo se han planteado diversas alternativas<sup>21,23,24</sup>, como la optimización de la pauta posológica<sup>8,25</sup>, la sustitución o cambio del agente antidepressivo<sup>26,27</sup> o la adición de un nuevo fármaco. En relación con esta última estrategia de asociación, las posibilidades son dobles. Por un lado, la estrategia denominada de potenciación, consistente en la asociación al fármaco antidepressivo preexistente de un agente farmacológico no antidepressivo *per se*, como, por ejemplo, las sales de litio<sup>28,29</sup>, la bupiriona<sup>30</sup>, el pindolol<sup>31,32</sup> o los psicoestimulantes<sup>33,34</sup>. Por otro lado, se habla de estrategia de combinación cuando se plantea la asociación de dos antidepressivos, generalmente de familias farmacológicas distintas, con un perfil farmacodinámico diferencial<sup>11,18</sup>.

Con respecto a las terapias de combinación existe una buena experiencia con la asociación de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y antidepressivos tricíclicos<sup>35-39</sup>, así como de éstos con inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO)<sup>39-41</sup>, a pesar de las posibles y potencialmente peligrosas interacciones medicamentosas que pueden ocurrir. Más recientemente, algunos estudios previos han mostrado como prometedora la asociación de reboxetina a pacientes no respondedores tratados con ISRS<sup>43-45</sup>. Con esta estrategia se pretende potenciar las dos vías de neurotransmisión más implícitamente relacionadas con los trastornos depresivos, como son la serotoninérgica y la noradrenérgica, mediante el bloqueo de los transportadores de serotonina y noradrenalina ejercido respectivamente por los ISRS y la reboxetina.

La reboxetina es el primer fármaco de una nueva familia de agentes antidepressivos; los inhibidores selecti-

vos de la recaptación de noradrenalina (IRNA)<sup>46</sup>. Su afinidad por los receptores colinérgicos muscarínicos, histaminérgicos H<sub>1</sub> y adrenérgicos  $\alpha_1$  es muy baja<sup>47</sup>, por lo que su empleo no se asocia a los típicos efectos adversos de los clásicos antidepressivos tricíclicos. Los ensayos clínicos comparativos, multicéntricos, doble-ciego y aleatorizados realizados con reboxetina en pacientes con depresión mayor, han puesto de manifiesto una eficacia antidepressiva superior a placebo<sup>46,48,49</sup> y, en líneas generales, a los antidepressivos tricíclicos con los que se ha comparado (desipramina e imipramina)<sup>50-52</sup>. También se han realizado estudios comparativos con fluoxetina, apreciándose una eficacia antidepressiva similar<sup>53-55</sup>. A esta eficacia clínica se suma su buen perfil de tolerabilidad, constatado en estudios específicos<sup>56,57</sup>.

El objetivo de este estudio es la valoración de la eficacia, como estrategia de combinación, de la adición de reboxetina a pacientes que previamente no habían respondido, o lo había hecho de forma parcial, durante 6 semanas al tratamiento farmacológico convencional con ISRS.

## MÉTODOS

En el presente estudio, de diseño abierto, prospectivo, naturalístico, multicéntrico y de 6 semanas de duración, se incluyeron 34 pacientes ambulatorios de ambos sexos (24 mujeres y 10 hombres) diagnosticados de trastorno depresivo mayor (TDM), según criterios del DSM-IV, que no habían respondido o lo habían hecho de forma parcial a un tratamiento previo de al menos 6 semanas en monoterapia con ISRS (fluoxetina, n=13; paroxetina, n=12; sertralina, n=4; citalopram, n=4, y fluvoxamina, n=1). Los pacientes, de edades comprendidas entre 18 y 65 años (media: 43,4 ± 11,9), fueron seleccionados en distintos centros sanitarios de Madrid y Barcelona. Se consideraron como pacientes parcialmente respondedores aquellos en los que se observó una reducción de la puntuación en la Escala de Hamilton para la depresión de 21 ítems (HAM-D) del 25-50% durante las 6 semanas de tratamiento en monoterapia, incluso a dosis superiores a las recomendadas de forma habitual en clínica, y como pacientes no respondedores a los que bajo estos mismos criterios no llegaron a disminuir la puntuación al menos en un 25%<sup>21</sup>. Entre los criterios de exclusión se contemplaron mujeres embarazadas o en período de lactación, pacientes con enfermedades somáticas que impidiesen las actividades propias de la vida diaria y pacientes con deterioro cognitivo importante. Durante el período de estudio, la dosis del antidepressivo inicial (habitualmente superior a la dosis terapéutica recomendada) se mantuvo constante. La dosis de reboxetina adicionada osciló entre 2 y 8 mg/día (dosis media de inicio de 2,8 ± 1,0 mg/día y dosis media de mantenimiento de 4,6 ± 1,8 mg/día). Todos los pacientes enrolados en el estudio otorgaron su consentimiento informado para participar en el mismo.

La eficacia antidepressiva se evaluó mediante la aplicación de la HAM-D y la Escala impresión clínica global-me-

jería global (ICG-GI) en las semanas 2, 4 y 6. Antes de iniciar el tratamiento con reboxetina (visita basal; semana 0) se aplicó la HAM-D y la ICG-gravedad de la enfermedad (ICG-SI) (1: normal, no enfermo; 2: caso límite; 3: levemente enfermo; 4: moderadamente enfermo; 5: notablemente enfermo; 6: gravemente enfermo; 7: entre los enfermos más graves). La variable principal de eficacia fue definida como la disminución absoluta o porcentual de la puntuación en la HAM-D entre la última evaluación y la evaluación basal. Como variables secundarias de eficacia se contemplaron los índices de respuesta y remisión. Se consideró como paciente respondedor aquel con una disminución igual o superior al 50 % en la puntuación de la HAM-D y como paciente en remisión aquel con una puntuación total  $\leq 10$  en la HAM-D. También se contemplaron como variables secundarias de eficacia la variación en la puntuación de la ICG-GI (1: mucho mejor; 2: moderadamente mejor; 3: levemente mejor; 4: sin cambios; 5: levemente peor; 6: moderadamente peor; 7: mucho peor) a las semanas 2, 4 y 6 de la adición de la reboxetina y el porcentaje de pacientes mejorados (puntuación  $< 4$  puntos en la ICG-GI). Se efectuó un análisis comparativo entre los dos grupos con mayor número de pacientes (fluoxetina y paroxetina). En el análisis de los efectos adversos se consideraron todos aquellos eventos acontecidos durante el período de tratamiento de combinación y que no estuvieran presentes en la evaluación basal. Al final del período de estudio (semana 6) se efectuó, tanto por parte del investigador como del paciente, una evaluación subjetiva global del tratamiento (eficacia y tolerabilidad) de acuerdo con la escala: 0: muy mala; 1: mala; 2: regular; 3: buena, y 4: muy buena.

Se efectuó un análisis de los datos por intención de tratar (*intent-to-treat*) empleándose como herramienta de imputación de valores perdidos el método de arrastre del último dato obtenido (*last-observation-carried-forward*, [LOCF]), contemplándose todos los pacientes con la va-

loración basal y, al menos, otra evaluación, aunque no hubieran finalizado el período de estudio. La homogeneidad de las variables sociodemográficas y de la puntuación en las diferentes escalas entre los grupos de tratamiento en la evaluación basal fue contrastada mediante el análisis de la varianza (ANOVA). En el análisis estadístico de los cambios obtenidos con respecto a las determinaciones basales se utilizó el test de la *t* de Student para datos apareados, en la comparación entre grupos se aplicó la *t* de Student para muestras independientes y en la comparación de frecuencias se empleó la prueba de la chi cuadrado ( $\chi^2$ ) (con la modificación de Yates cuando fue preciso). Como significación estadística se consideró una  $p < 0,05$ . En el análisis estadístico se utilizó el paquete informático MINITAB, versión 12.21 (Minitab Inc., 1998).

## RESULTADOS

La **tabla 1** muestra los datos demográficos de los pacientes reclutados, según el fármaco antidepressivo utilizado en la visita basal (con su dosis media en el momento de la evaluación basal), así como algunas características de los trastornos depresivos (tipo de TDM, número de episodios depresivos previos y puntuación basal en las HAM-D e ICG). El 70,6% de los pacientes eran mujeres. En relación con el tipo de TDM, el 70,6% presentaban un episodio recurrente, siendo la media de episodios previos de  $3,2 \pm 3,3$ . La dosis inicial media de reboxetina fue de  $2,8 \pm 1,0$  mg/día y la dosis media de mantenimiento de  $4,6 \pm 1,8$  mg/día. Tras la aplicación del análisis de la varianza no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en relación con los parámetros edad de los pacientes, puntuación basal en la HAM-D e ICG y dosis de mantenimiento de reboxetina. El 52,9% de los pacientes fueron clasificados, de acuerdo con la puntuación obtenida en la ICG-SI, como notablemente (ICG-SI:5) a gravemente (ICG-SI:6/7) enfermos (38,5% en el grupo fluoxetina, 50% en los gru-

**TABLA 1. Datos demográficos y psiquiátricos**

	<i>Fluoxetina</i>	<i>Paroxetina</i>	<i>Sertralina</i>	<i>Citalopram</i>	<i>Fluvoxamina</i>	<i>Total</i>
Número de pacientes	13	12	4	4	1	34
Edad (años)	$45,4 \pm 12,5$	$43,3 \pm 11,9$	$34,5 \pm 6,6$	$45,0 \pm 15,6$	47	$43,3 \pm 11,9$
Sexo						
M (%)	6 (46,15)	10 (83,33)	4 (100)	3 (75)	1 (100)	24 (70,59)
H (%)	7 (53,85)	2 (16,67)	0 (0)	1 (25)	0 (0)	10 (29,41)
Tipo TDM						
Episodio único	2	3	2	3	—	10
Episodio recurrente	11	9	2	1	1	24
Número de episodios*	$2,5 \pm 2,7$	$4,4 \pm 4,4$	3	2	3	$3,2 \pm 3,3$
Dosis media**	$25,4 \pm 8,8$	$29,2 \pm 11,6$	$75,0 \pm 28,9$	$42,5 \pm 12,6$	300,0	—
HAM-D	$26,9 \pm 6,9$	$29,6 \pm 4,7$	$26,5 \pm 3,9$	$22,2 \pm 4,4$	14,0	$26,9 \pm 6,2$
ICG-SI	$4,4 \pm 0,8$	$4,9 \pm 0,7$	$4,7 \pm 0,9$	$4,5 \pm 0,6$	3,0	$4,6 \pm 0,8$

M: mujer; H: hombre; TDM: trastorno depresivo mayor; HAM-D: Escala de Hamilton para la depresión de 21 ítems; ICG-SI: Escala de impresión clínica global-severidad de la enfermedad. \*Número de episodios depresivos previos. \*\*Dosis media (mg/día) del antidepressivo utilizado antes del tratamiento de combinación.

pos sertralina y citalopram y 75% en el grupo paroxetina). El 61,8% de los pacientes enrolados consumió durante el estudio alguna benzodiazepina. Otros psicofármacos fueron utilizados en mucha menor proporción; antipsicóticos, sales de litio y disulfiram, sendos pacientes, y dos pacientes hormonas tiroideas.

La puntuación media en la HAM-D en la visita basal fue de  $26,9 \pm 6,2$  puntos, disminuyendo a  $13,6 \pm 9,1$  en la semana 6 (49,4% de reducción;  $p < 0,0001$ ) (tabla 2). Las diferencias en la disminución de la puntuación de la HAM-D fueron significativas en la semana 2 de la adición de reboxetina, tanto en el grupo total como en los dos subgrupos de pacientes analizados (fluoxetina:  $-15,3 \pm 10,7$ ; paroxetina:  $-14,2 \pm 7,7$ ) (figs. 1 y 2). El porcentaje de pacientes respondedores (HAM-D 50%) (tabla 3) y en remisión (HAM-D 10 puntos) (tabla 4) en la semana 6 fue del 55,9 y del 47,1%, respectivamente. No existieron diferencias entre los subgrupos de tratamiento en cuanto al número de pacientes respondedores (fluoxetina: 8 (61,5%); paroxetina: 6 (50%); sertralina: 2 (50%), citalopram: 2 (50%);  $\chi^2 = 0,423$ ;  $ddl = 3$ ,  $p = 0,395$ ) y en remisión (fluoxetina: 8 (61,5%); paroxetina: 4 (33,3 %); sertralina: 1 (25 %); citalopram: 2 (50 %);  $\chi^2 = 2,776$ ;  $ddl = 3$ ,  $p = 0,427$ ).

Al final del tratamiento se obtuvo una disminución media en la puntuación de la escala ICG-GI de  $-1,85 \pm 1,46$  (40,4 % de reducción frente a valores basales,  $p < 0,0001$ ). Los pacientes del grupo paroxetina mostraron una menor reducción en la puntuación ICG, obteniéndose diferencias significativas en la semana 2 (frente a fluoxetina;  $p = 0,0049$ ) (fig. 3). El porcentaje de pacientes en mejoría (valor absoluto en la escala ICG-GI  $< 4$  puntos) al final del tratamiento fue del 58,8%, no observándose diferencias estadísticas entre los diferentes subgrupos de tratamiento (fluoxetina: 8 (66,7%); paroxetina: 6 (50%); sertralina: 3 (75 %); citalopram: 2 (50 %);  $\chi^2 = 0,957$ ;  $ddl = 3$ ;  $p = 0,812$ ).

En la subpoblación de pacientes clasificados como notable a gravemente enfermos en la visita basal (ICG-GI  $\geq 5$ ,  $n = 18$ ), la disminución media en la puntuación total HAM-D fue de  $-14,9 \pm 10,3$ , cifra similar a la obtenida en la muestra total ( $-13,3 \pm 9,3$ ). La disminución en la pun-

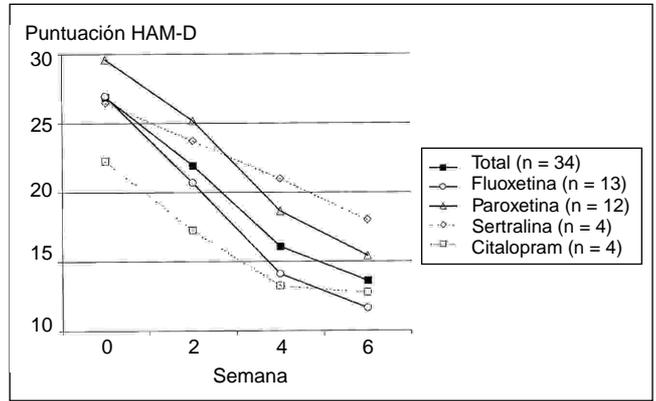


Figura 1. Disminución en la puntuación total de la escala HAM-D de la evaluación basal a la semana 6 (análisis LOCF).

tuación de la ICG-GI también fue similar ( $-2,17 \pm 1,42$  frente a  $1,85 \pm 1,49$ ). En este subgrupo de pacientes el porcentaje de pacientes en mejoría (55,6% frente al 58,8 %;  $p = 0,821$ ), respondedores (55,6 % frente al 55,8%;  $p = 0,982$ ) y en remisión (38,9% frente al 47,1%;  $p = 0,569$ ) fue ligeramente menor al final del tratamiento.

Los datos sobre la evaluación subjetiva de la eficacia y de la tolerancia del tratamiento por parte de los investigadores y de los pacientes fueron cumplimentados en 27 casos. El 65,4% de los investigadores y el 59,2% de los pacientes consideró que la eficacia del tratamiento era buena o muy buena, mientras que la tolerancia fue calificada como mala-muy mala sólo por el 11,1% de los investigadores y de los pacientes (fig. 4).

Durante el desarrollo del estudio hubo 10 abandonos del tratamiento; un paciente del subgrupo paroxetina abandonó por ausencia de eficacia, cinco por efectos adversos (dos en el subgrupo fluoxetina, dos en el subgrupo paroxetina y uno en el subgrupo citalopram) y cuatro por motivos personales no relacionados con el estudio.

TABLA 2. Puntuación media ( $\pm$  DE) en la escala HAM-D en la visita basal (semana 0) y en la última determinación (semana 6)

	Semana 0	Semana 6			
		LOCF		DC	
Fluoxetina	26,92 ± 6,933	11,62 ± 10,08	$p < 0,0001$	7,80 ± 8,01	$p < 0,0001$
Paroxetina	29,58 ± 4,68	15,42 ± 8,96	$p < 0,0001$	10,71 ± 5,99	$p < 0,0001$
Sertralina	26,50 ± 3,87	18,00 ± 7,83	$p = 0,108$	14,67 ± 5,03	$p = 0,043$
Citalopram	22,25 ± 4,43	13,75 ± 7,37	$p = 0,205$	11,00 ± 7,94	$p = 0,16$
Fluvoxamina	14,00	3,00	—	3,00	—
Total	26,88 ± 6,18	13,59 ± 9,10	$p < 0,0001$	9,71 ± 7,03	$p < 0,0001$

LOCF: Análisis last-observation-carried-forward. DC: análisis por datos completos o por protocolo.

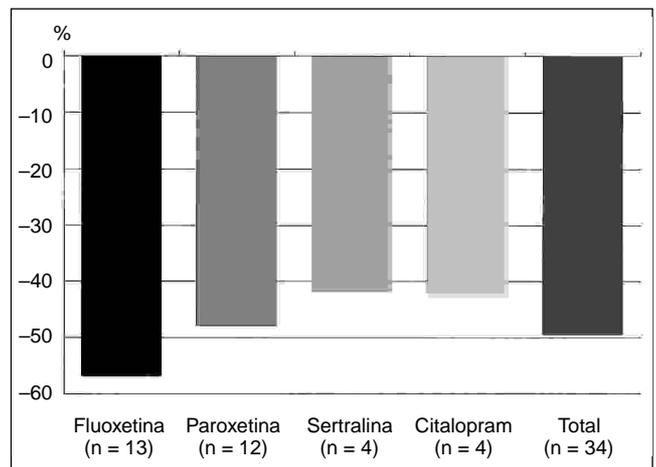


Figura 2. Porcentaje de disminución en la puntuación total de la escala HAM-D, según los subgrupos de tratamiento (análisis LOCF).

**TABLA 3. Número de pacientes (porcentaje) respondedores (HAM-D ≤ 50%) tras la adición de reboxetina**

	Semana 2	Semana 4		Semana 6	
	LOCF	LOCF	DC	LOCF	DC
Fluoxetina	2/13 (15,38)	7/13 (53,85)	7/11 (63,64)	8/13 (61,54)	8/10 (80)
Paroxetina	1/12 (8,33)	4/12 (33,33)	3/10 (30)	6/12 (50)	5/7 (71,43)
Sertralina	0/4	0/4	0/3	2/4 (50)	2/3 (66,67)
Citalopram	1/4 (25)	2/4 (50)	2/4 (50)	2/4 (50)	2/3 (66,67)
Fluvoxamina	0/1	1/1 (100)	1/1 (100)	1/1 (100)	1/1 (100)
Total	4/34 (11,76)	14/34 (41,18)	13/29 (44,83)	19/34 (55,88)	18/24 (75)

LOCF: análisis *last-observation-carried-forward*. DC: análisis por datos completos o por protocolo.

En el análisis por datos completos o por protocolo (excluyendo los abandonos) se mantienen las diferencias estadísticas obtenidas en el análisis LOCF (tablas 2, 3 y 4).

Los efectos adversos reportados durante las 6 semanas del estudio se recogen en la tabla 5. La totalidad de los efectos adversos fueron catalogados como de intensidad leve o moderada, incluyendo los cinco pacientes que abandonaron el tratamiento por este motivo. De ellos, cuatro fueron relacionados por los investigadores con la reboxetina (dos casos de nerviosismo con insomnio, un caso de retención urinaria y un caso de edema periorbitario). La retención urinaria y el nerviosismo fueron los efectos adversos más frecuentemente comunicados (5,9%). El resto de efectos adversos sólo se reportaron en un caso cada uno (hipersudoración, sequedad de boca, temblores, insomnio, astenia, etc.). No fue preciso en ningún momento el tratamiento farmacológico específico de estos efectos adversos.

## DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio, a pesar de su diseño abierto, sugieren que la adición de reboxetina a pacientes no respondedores o parcialmente respondedores al tratamiento en monoterapia con ISRS puede ser una estrategia terapéutica eficaz y bien tolerada. Es obvio que los resultados de los estudios abiertos sin un grupo control son metodológicamente cuestionables. No obstante,

el uso de placebo en este tipo de pacientes también sería cuestionable desde la perspectiva ética, dado que el riesgo de conductas autolíticas es notoriamente mayor<sup>58</sup>. Del mismo modo, el escaso tamaño muestral de algunos subgrupos de tratamiento en nuestro estudio (sertralina, citalopram y fluvoxamina) impide un adecuado análisis comparativo, por lo que en este sentido nos hemos circunscrito, desde un punto de vista meramente descriptivo, a aquellas subpoblaciones de mayor tamaño muestral.

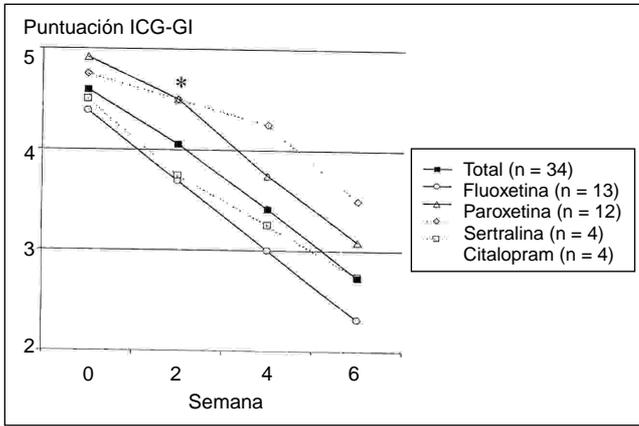
Por otro lado hay que hacer constar que la interpretación de los resultados de los estudios sobre el tratamiento de pacientes con depresión resistente no es fácil, debido, en gran medida, a la variabilidad de la metodología empleada y a la falta de consenso en la conceptualización de la depresión resistente<sup>16,59</sup>. De esta forma se han aplicado diferentes criterios de inclusión/exclusión de pacientes; existe una gran divergencia en la consideración del tiempo destinado a definir la condición de resistencia, así como en la gravedad, número y duración de los episodios depresivos<sup>19,20</sup>. Igualmente dificulta la comprensión del problema el empleo de distintas escalas de valoración de la respuesta antidepresiva y el establecimiento de diferentes pautas posológicas<sup>18,60</sup>.

Dada la falta de consenso, hemos considerado en este trabajo como pacientes resistentes al tratamiento antidepresivo, como apuntan Lam et al.<sup>18</sup>, a aquellos pacientes no respondedores o parcialmente respondedores, según criterios de Hirschfeld et al.<sup>21</sup>, a un tratamiento previo en monoterapia con un ISRS durante un período de

**TABLA 4. Número de pacientes (porcentaje) en remisión (HAM-D ≤ 10) tras la adición de reboxetina**

	Semana 2	Semana 4		Semana 6	
	LOCF	LOCF	DC	LOCF	DC
Fluoxetina	1/13 (7,69)	8/13 (61,54)*	8/11 (72,73)**	8/13 (61,54)	8/10 (80)
Paroxetina	0/12	3/12	3/10 (30)	4/12 (33,33)	4/7 (57,14)
Sertralina	0/4	0/4	0/3	1/4 (25)	1/3 (33,33)
Citalopram	1/4 (25)	1/4 (25)	1/4 (25)	2/4 (50)	2/3 (66,67)
Fluvoxamina	0/1	1/1 (100)	1/1 (100)	1/1 (100)	1/1 (100)
Total	2/34 (6,88)	13/34 (38,24)	13/29 (44,83)	16/34 (47,06)	16/24 (66,67)

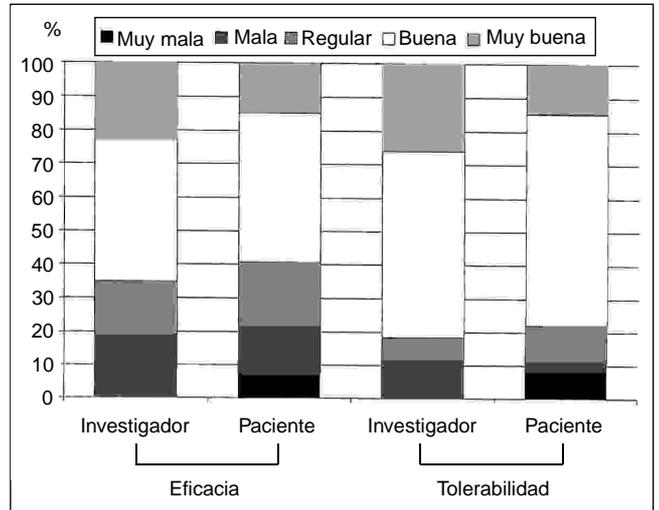
LOCF: análisis *last-observation-carried-forward*. DC: análisis por datos completos o por protocolo. \*  $p=0,047$  frente a paroxetina; \*\*  $p=0,031$  frente a paroxetina.



**Figura 3.** Puntuación en la ICG de la evaluación basal a la semana 6 (análisis LOCF). \*  $p = 0,0049$  frente a fluoxetina.

6 semanas, el tiempo considerado «adecuado» para evaluar la respuesta antidepressiva por la mayor parte de los autores<sup>59</sup>.

Revisiones recientes confirman que un 36 % de los pacientes con TDM enrolados en ensayos clínicos dobleciego, controlados con placebo y en estudios abiertos no responden al tratamiento antidepressivo o lo hacen de forma parcial, incluso a las dosis más altas del rango terapéutico recomendado<sup>16</sup>. Por su parte, en la práctica clínica habitual se estima que más del 50 % de los pacientes depresivos exhiben una respuesta inadecuada a un tratamiento antidepressivo en monoterapia<sup>8,15,16</sup> y en un 20% de los casos la depresión adquiere carácter de cronicidad después de varias intervenciones farmacológicas<sup>61,62</sup>. En relación con los ISRS, O'Reardon et al.<sup>63</sup> apunta que un 30 % de los pacientes depresivos no obtienen una respuesta adecuada al tratamiento inicial y entre un 60-70 % no consiguen una remisión completa. En cualquier caso, y en líneas generales, se asume que un tercio de pacientes suele responder parcialmente y finalmente otro tercio de pacientes no responden a la terapéutica antidepressiva inicial. En los dos últimos tercios es donde se deben implementar los mecanismos necesarios para conseguir la mejoría de los resultados terapéuticos, bien optimizando la pauta posológica del agente que se venía empleando, bien sustituyéndolo o bien adicionando otro



**Figura 4.** Evaluación subjetiva global de la eficacia y la tolerabilidad de la combinación reboxetina + ISRS (porcentaje de pacientes e investigadores) (n=27).

fármaco, antidepressivo (estrategia de combinación) o no (estrategia de potenciación).

Frente a la estrategia de sustitución, la estrategia de combinación debe considerarse ante una respuesta parcial del fármaco empleado como primera elección, pues de esta forma se evitaría la suspensión gradual del tratamiento en curso, conservando los efectos beneficiosos parciales obtenidos<sup>11</sup>. Por otro lado, la falta de respuesta en 4 semanas a dosis terapéuticas constituye un factor predictor de mal pronóstico a la hora de sustituir la medicación en las semanas sucesivas<sup>64-66</sup>. Además, la estrategia de combinación aporta otra serie de ventajas: minimizar el efecto psicológico desmoralizante de fracaso para el paciente, evitar la aparición de los síntomas de un síndrome de discontinuación del antidepressivo, permitir la posibilidad de emplear dosis menores de los dos antidepressivos empleados, reduciendo la posibilidad de efectos adversos; la posibilidad de complementar ciertos síntomas no resueltos por el primer antidepressivo, así como «mejorar» algunos efectos adversos inducidos por éste, y la posibilidad de conseguir una respuesta más rápida que la obtenida por la estrategia de sustitución<sup>18</sup>.

**TABLA 5.** Efectos adversos (porcentaje) reportados tras la adición de reboxetina

	Fluoxetina	Paroxetina	Sertralina	Citalopram	Fluvoxamina	Total
Retención urinaria	1 (7,69)	1 (8,33)				2 (5,88)
Nerviosismo	1 (7,69)			1 (25)		2 (5,88)
Aumento sudoración	1 (7,69)			1 (25)		1 (2,94)
Sequedad boca		1 (8,33)				1 (2,94)
Temblor	1 (7,69)					1 (2,94)
Insomnio				1 (25)		1 (2,94)
Astenia	1 (7,69)					1 (2,94)
Alteración TA	1 (7,69)					1 (2,94)
Edema periorbitario		1 (8,33)				1 (2,94)

Sin embargo, hay que considerar la posibilidad de aparición de interacciones farmacológicas, así como el incremento de efectos adversos. Estas precauciones deben ser tenidas en cuenta especialmente en el caso de los antidepresivos tricíclicos, siendo recomendable la monitorización de niveles plasmáticos. Por tanto, en pacientes no respondedores o parcialmente respondedores susceptibles de ser tratados con dos fármacos antidepresivos en combinación hay que tener presente un cociente beneficio/riesgo; una mayor incidencia de efectos adversos frente a una disminución de la morbilidad y/o mortalidad por suicidio y la posibilidad de una «disminución de la respuesta terapéutica» tras repetidos fallos de tratamiento<sup>13</sup>.

Las estrategias de combinación mejor documentadas en la literatura y que aportan unos mejores resultados de eficacia clínica son las de ISRS con antidepresivos tricíclicos<sup>35-39,67</sup>, ISRS con mirtazapina<sup>68,69</sup> e ISRS con bupropión<sup>70-72</sup>. Datos más anecdóticos sostienen también las combinaciones de venlafaxina con antidepresivos tricíclicos<sup>73</sup>, mientras que resulta controvertida la combinación de varios ISRS, aunque algunos estudios piloto, con un número pequeño de pacientes, apuntan la eficacia de las combinaciones de citalopram con fluvoxamina<sup>74</sup> y de citalopram con fluoxetina<sup>75</sup>. Recientemente se han publicado varios trabajos que apuntan la idoneidad de la asociación entre ISRS y reboxetina<sup>43-45</sup> con resultados muy prometedores.

En general, las estrategias de combinación suelen ser eficaces en el 50-60% de los casos, aunque esto varía en función del agente empleado<sup>27</sup>. En nuestro estudio los resultados confirman estos datos, con un porcentaje de pacientes «mejorados» del 58,8%, de respondedores al tratamiento de combinación del 55,9% y de pacientes en remisión del 47,1%. Resultados similares se pueden observar en los tres estudios abiertos publicados hasta la fecha con reboxetina, si bien el número de pacientes incluidos es inferior al aportado por nosotros. Lucca et al.<sup>44</sup> obtienen unos resultados muy significativos con una muestra de 14 pacientes diagnosticados de TDM o trastorno bipolar, no respondedores a un tratamiento convencional con ISRS, solos o en combinación con pindolol, al cabo de 2 semanas de la adición de reboxetina a dosis subterapéuticas (2-4 mg/día). En nuestro estudio el porcentaje de pacientes respondedores a las 2 semanas alcanza el 11,8% y a las 4 semanas el 41,2%. Más recientemente aún este mismo grupo<sup>45</sup> ha publicado los resultados obtenidos en una serie mayor de pacientes (27 sujetos con diagnóstico de TDM sin [n = 24] o con [n = 3] rasgos psicóticos) siguiendo el procedimiento metodológico descrito previamente. Del total de la muestra, un 44,4% de pacientes mostró una remisión completa, un 29,6% una remisión parcial y un 26% no mejoraron, destacando negativamente, en este sentido, los pacientes con rasgos psicóticos, dos de los cuales hubieron de discontinuar la medicación por ineficacia terapéutica.

Por su parte, Hawley et al.<sup>76</sup> han presentado datos de una serie de 24 pacientes con respuesta incompleta a ISRS tratados en combinación con reboxetina. Estos

autores han obtenido una disminución en la puntuación de la Escala de Montgomery-Asberg para la depresión (MADRS) del 62,5% en la semana 6 de tratamiento y una remisión completa (MADRS < 10 puntos) en 9 pacientes (37,5% de la muestra). Datos más puntuales han sido aportados por Devarajan y Dursun<sup>43</sup>; 4 pacientes diagnosticados de depresión resistente al tratamiento farmacológico (más de dos ISRS, un antidepresivo tricíclico, terapia de potenciación con litio, hormonas tiroideas y psicoterapia y venlafaxina) o incluso a la terapia electroconvulsivoterapia (en tres casos). Estos pacientes fueron tratados con dosis de 20-60 mg/día de citalopram y 4-6 mg/día de reboxetina durante 16 semanas, obteniendo al final del tratamiento reducciones en la puntuación de la HAM-D comprendidas entre el 73 y el 88,8%. Por último, y desde el punto de vista experimental, Harkin et al.<sup>77</sup> comprobaron en modelos animales de depresión que la combinación de sertralina y reboxetina permitía obtener una respuesta farmacológica más rápida que con cada uno de los antidepresivos por sí solos.

Los resultados de estos estudios preliminares, junto a los aportados por nosotros, permiten aventurar el interés de la terapéutica de combinación en pacientes no respondedores al tratamiento convencional con ISRS al incidir los mecanismos de acción de estos agentes sobre vías de neurotransmisión diferentes<sup>78</sup>. En este sentido se ha postulado que el antagonismo de los adrenergicos receptores  $\alpha_2$  presinápticos puede complementar la acción de los IRNA, incrementando la respuesta clínica<sup>79</sup>. Por su parte, Lucca et al.<sup>44</sup> hipotetizan que el tratamiento a largo plazo con dosis subterapéuticas de reboxetina podría producir una desensibilización de los heterorreceptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos presinápticos en neuronas serotoninérgicas, hecho que se traduciría en una potenciación de la neurotransmisión serotoninérgica.

Por otro lado, la escasa incidencia de efectos adversos observada en los estudios de combinación con reboxetina, incluido el nuestro, podría correlacionarse con el perfil farmacocinético de este fármaco<sup>80</sup>. En relación con este aspecto, merece señalarse que los estudios *in vitro* (microsomas humanos) hasta ahora realizados muestran que la reboxetina a concentraciones ocho veces más elevadas que su  $C_{m\acute{a}x}$  no inhibe ninguna de las principales isoformas del CYP450, como las CYP2D6, CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9 y CYP2C19<sup>81</sup>, ni tiene capacidad *in vivo* de inducir la isoforma CYP3A4<sup>82</sup>. Recientes estudios *in vivo* dan validez a estos datos. Avenoso et al.<sup>83</sup> confirma que la administración de reboxetina a voluntarios sanos (a dosis terapéuticas) no modifica la biotransformación de dextrometorfano a dextrorfano, sustrato ampliamente utilizado para valorar la capacidad inhibitoria del isoenzima CYP2D6. Del mismo modo, la adición de 50 mg de quinidina, agente inhibidor del isoenzima CYP2D6, a voluntarios sanos tratados con 1 mg de reboxetina no modifica los parámetros farmacocinéticos del antidepresivo<sup>84</sup>. Todos estos datos parecen confirmar que no son previsibles interacciones medicamentosas graves con la reboxetina, traducidas en una mayor incidencia de efectos

adversos, cuando ésta deba asociarse a otro fármaco antidepressivo. En este sentido, en un reciente estudio de diseño aleatorizado y doble-ciego<sup>85</sup> se ha evaluado en 30 voluntarios sanos la potencialidad de posibles interacciones entre reboxetina y fluoxetina. Los sujetos recibieron durante 8 días 8 mg/día de reboxetina y 20 mg/día de fluoxetina y se puso de manifiesto que no existían diferencias estadísticamente significativas en diferentes parámetros farmacocinéticos en los pacientes tratados simultáneamente con ambos antidepressivos frente a cada uno de ellos administrado individualmente. Los autores concluyen que la administración concomitante de los dos antidepressivos es bien tolerada y no es de esperar ningún impacto clínico en pacientes depresivos que deban tratarse con esta estrategia de combinación.

Como conclusión debemos incidir en que la estrategia de combinación con reboxetina parece una herramienta potencialmente útil en casos de depresión resistente al tratamiento con ISRS. Sin embargo, son necesarios futuros estudios controlados para determinar la eficacia de la adición de reboxetina a pacientes no respondedores o parcialmente respondedores al tratamiento con ISRS en monoterapia.

## BIBLIOGRAFÍA

- Blazer DG, Kessler RC, McGonagle KA, Swartz MS. The prevalence and distribution of major depression in a national community sample: the national comorbidity survey. *Am J Psychiatry* 1994;151:979-86.
- Lepine JP, Gastpar M, Mendlewicz J, Tylee A. Depression in the community: the first pan-European Study DEPRES (Depression Research in European Society). *Int Clin Psychopharmacol* 1997;12:19-29.
- Estudio sociológico Libro Blanco: La depresión en España. Madrid: Gabinete de Estudios Sociológicos Bernard Krief, 1982.
- Vázquez-Barquero J, Díez-Manrique J, Peña C. A community mental health survey in Cantabria: a general description of morbidity. *Psychol Med* 1987;17:227-41.
- López-Ibor JJ, Álamo C, López-Muñoz F. Evolution of the management of depression in Spain from the psychiatrist's perspective. A comparative analysis: 1997 vs 1982. *Eur Psychiatry* 2000;15:362-9.
- López-Ibor JJ, Álamo C, López-Muñoz F. A comparative analysis of depression management in primary care practice in Spain: 1997 vs 1982. *Prim Care Psychiatry* 1999; 5:133-45.
- Roose SP, Glassman AH, Walsh BT. Tricyclic nonresponders: phenomenology and treatment. *Am J Psychiatry* 1986; 143:345-8.
- Nieremberg AA, Amsterdam JD. Resistant depression: definition and treatment approaches. *J Clin Psychiatry* 1990; 51:S39-47.
- Dinan TG. Lithium augmentation in sertraline-resistant depression: a preliminary dose-response study. *Acta Psychiatrica Scand* 1993;88:300-1.
- Fawcett J. Antidepressants: partial response in chronic depression. *Br J Psychiatry* 1994;165:37-41.
- Sokolov STH, Joffe RT. Practical guidelines for combination drug therapy of treatment-resistant depression. *CNS Drugs* 1995;4:341-50.
- Thase ME, Rush AJ. Treatment-resistant depression. En: Bloom FE, Kupfer DJ, editores. *Psychopharmacology: the fourth generation of progress*. New York: Raven Press, 1995; p. 1081-97.
- Amsterdam JD, Horning-Rohan M. Treatment algorithms in treatment-resistant depression. En: Horniz-Rohan M, Amsterdam JD, editores. *Treatment-resistant depression*. Psychiatric Clinics North America. Philadelphia: Saunders Publ Co, 1996; p. 371-86.
- Nemeroff CB. Augmentation strategies in patients with refractory depression. *Depression* 1997;4:169-81.
- Burrows GD, Norman TR, Judd FK. Definition and differential diagnosis of treatment-resistant depression. *Int Clin Psychopharmacol* 1994;8(Suppl 2):5-10.
- Fava M, Davidson KG. Definition and epidemiology of treatment-resistant depression. *Psychiatr Clin North Am* 1996; 19:179-200.
- Schweitzer I, Tuckwell V, Johnson G. A review of the use of augmentation therapy for the treatment of resistant depression: implications for the clinician. *Austr NZ J Psychiatr* 1997;31:340-52.
- Lam RW, Wan DDC, Cohen NL. Combining antidepressants for treatment-resistant depression: a review. *J Clin Psychiatry* 2002;63:685-93.
- Souery D, Amsterdam J, de Montigny C. Treatment resistant depression: methodological overview and operational criteria. *Eur Neuropsychopharmacol* 1999;9:83-91.
- Sackeim HA. The definition and meaning of treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 2001;62(Suppl 16): 10-7.
- Hirschfeld RM, Montgomery SA, Aguglia E. Partial response and nonresponse to antidepressant therapy: current approaches and treatment options. *J Clin Psychiatry* 2002; 63:826-37.
- Schatzberg AF, Cole JO, Cohen BM. Survey of depressed patients who have failed to respond to treatment. En: Davis JM, Maas JW, editores. *The affective disorders*. Washington: American Psychiatric Press, 1983; p. 73-85.
- Fava M. New approaches to the treatment of refractory depression. *J Clin Psychiatry* 2000;61(Suppl 1):26-32.
- Nelson JC. Augmentation strategies in depression. *J Clin Psychiatry* 2000;61(Suppl 2):13-9.
- Fava M, Rosenbaum JF, Cohen L. High-dose fluoxetine in the treatment of depressed patients not responsive to a standard dose of fluoxetine. *J Affect Disord* 1992;25: 229-34.
- Kelsey JE. Switching drug class after initial SSRI failure. *J Clin Psychiatry* 1997;58:326-7.
- Joffe RT. Substitution therapy in patients with major depression. *CNS Drugs* 1999;11:175-80.
- Rouillon P, Gorwood A. The use of lithium to augment antidepressant medication. *J Clin Psychiatry* 1993;59:S32-9.
- Zullino D, Baumann P. Lithium augmentation in depressive patients not responding to selective serotonin reuptake inhibitors. *Pharmacopsychiatry* 2001;34:119-27.
- Dimitriou EC, Dimitriou CE. Buspirone augmentation of antidepressant therapy. *J Clin Psychopharmacol* 1998; 18:465-9.
- Moreno FA, Gelenberg AJ, Bachar K. Pindolol augmentation of treatment-resistant depressed patients. *J Clin Psychiatry* 1997;18:465-9.
- Blier P, Bergeron R. The use of pindolol to potentiate antidepressant medication. *J Clin Psychiatry* 1998;59(Suppl 5):16-23.

33. Ayd FJ Jr, Zohar J. Psychostimulant (amphetamine or methylphenidate) therapy for chronic and treatment-resistant depression. En: Zohar J, Belmaker RH, editores. *Treating resistant depression*. New York: PMA Publishing, 1987; p. 343-55.
34. Stoll AL, Pillay SS, Diamond L. Methylphenidate augmentation of serotonin selective reuptake inhibitors: a case series. *J Clin Psychiatry* 1996;57:72-6.
35. Weillburg JB, Rosenbaum JF, Biederman J. Fluoxetine added to non-MAOI antidepressants converts nonresponders to responders: a preliminary report. *J Clin Psychiatry* 1989;50:447-9.
36. Fava M, Rosenbaum JF, McGrath PJ. Lithium and tricyclic augmentation of fluoxetine treatment for resistant major depression: a double-blind, controlled study. *Am J Psychiatry* 1994;151:1372-4.
37. Zajecka JM, Jeffries H, Fawcett J. The efficacy of fluoxetine combined with a heterocyclic antidepressant in treatment-resistant depression: a retrospective analysis. *J Clin Psychiatry* 1995;56:338-43.
38. Szegesi A, Wetzel H, Leal M. Combination treatment with clomipramine and fluvoxamine: drug monitoring, safety and tolerability data. *J Clin Psychiatry* 1996;57:257-64.
39. Amsterdam JD, Garcia-España F, Rosenzweig M. Clomipramine augmentation in treatment-resistant depression. *Depression Anxiety* 1997;5:84-90.
40. Davidson J, McLeod M, Law-Yone B. A comparison of electroconvulsive therapy and combined phenelzine-amitriptyline in refractory depression. *Arch Gen Psychiatry* 1978;35:639-42.
41. Berlanga C, Ortega-Soto HA. A 3-year follow-up of a group of treatment-resistant depressed patients with a MAOI/tricyclic combination. *J Affect Disord* 1995;34:187-92.
42. Álamo C, López-Muñoz F, Cuenca E. Interacciones farmacológicas potenciales en psicofarmacología. En: Pichot P, editor. *Psicofarmacología: de los mecanismos básicos a la respuesta clínica*. Madrid: Aula Médica, 1999; p. 637-62.
43. Devarajan S, Dursun SM. Citalopram plus reboxetine in treatment-resistant depression. *Can J Psychiatry* 2000;45:489-90.
44. Lucca A, Serretti A, Smeraldi E. Effect of reboxetine augmentation in SSRI resistant patients. *Human Psychopharmacol Clin Exp* 2000;15:143-5.
45. Serretti A, Lucca A, Cusin C, Smeraldi E. Associazione di reboxetina nella depressione resistente a SSRI G. *Ital Psichopatol* 2001;7:9-14.
46. Montgomery SA. Reboxetine: additional benefits to the depressed patient. *J Psychopharmacol* 1997;11(Suppl 4):9-15.
47. Wong EHE, Sonders MS, Amara SG. Reboxetine: a pharmacologically potent, selective, and specific norepinephrine reuptake inhibitor. *Biol Psychiatry* 2000;47:818-29.
48. Versiani M, Mehilane L, Gaszner P, Arnaud-Castiglioni R. Reboxetine, a unique selective NRI, prevents relapse and recurrence in long-term treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 1999;60:400-6.
49. Versiani M, Mohammed A, Guy CH. Double-blind, placebo-controlled study with reboxetine in inpatients with severe major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20:28-34.
50. Berzewski H, Van Moffaert M, Gagiano CA. Efficacy and tolerability of reboxetine compared with imipramine in a double-blind study in patients suffering from major depressive episodes. *Eur Neuropsychopharmacol* 1997;7(Suppl 1):37-47.
51. Ban TA, Gaszner P, Aguglia E. Clinical efficacy of reboxetine: a comparative study with desipramine, with methodological considerations. *Hum Psychopharmacol* 1998;13:S29-39.
52. Katona C, Bercoff E, Chiu E. Reboxetine versus imipramine in the treatment of elderly patients with depressive disorders: a double-blind randomised trial. *J Affect Disord* 1999;55:203-13.
53. Dubini A, Bosc M, Polin V. Noradrenaline-selective versus serotonin-selective antidepressant therapy: differential effects on social functioning. *J Psychopharmacol* 1997;11(Suppl 4):17-23.
54. Massana J. Reboxetine versus fluoxetine: an overview of efficacy and tolerability. *J Clin Psychiatry* 1998;59:8-10.
55. Massana J, Möller HJ, Burrows GD, Montenegro RM. Reboxetine: a double-blind comparison with fluoxetine in major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 1999;14:73-80.
56. Mucci M. Reboxetine: a review of antidepressant tolerability. *J Psychopharmacol* 1997;11(Suppl 1):33-7.
57. Tanum L. Reboxetine: tolerability and safety profile in patients with major depression. *Acta Psychiatr Scand* 2000;101(402):37-40.
58. Stanley B. An integration of ethical and clinical considerations in the use of placebo. *Psychopharmacol Bull* 1988;24:180-220.
59. Berman RM, Narasimhan M, Charney DS. Treatment-refractory depression: definitions and characteristics. *Depression Anxiety* 1997;5:154-64.
60. Phillips KA, Nierenberg AA. The assessment and treatment of refractory depression. *J Clin Psychiatry* 1994;55(Suppl 2):20-6.
61. Keller MB, Klerman GL, Lavori PW. Long-term outcome of episodes of major depression: clinical and public health significance. *JAMA* 1984;252:788-92.
62. Paykel ES. Epidemiology of refractory depression. En: Nolen WA, Zohar J, Rosse SP, et al., editores. *Refractory depression: current strategies and future directions*. New York: John Wiley and Sons, 1994; p. 3-18.
63. O'Reardon JP, Brunswick DJ, Amsterdam JD. Treatment-resistant depression in the age of serotonin: evolving strategies. *Curr Opin Psychiatry* 2000;13:93-8.
64. Nierenberg AA, McLean NE, Alpert JE. Early nonresponse to fluoxetine as a predictor of poor 8-week outcome. *Am J Psychiatry* 1995;152:1500-3.
65. Quitkin FM, McGrath PJ, Stewart JW. Chronological milestones to guide drug changes: when should clinicians switch antidepressants? *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:785-92.
66. Howland RH, Thase ME. What to do with SSRI nonresponders? *J Pract Psychiatr Behav Health* 1999;5:216-23.
67. Nelson JC, Mazure CM, Bowers MB. A preliminary open study of the combination of fluoxetine and desipramine for rapid treatment of major depression. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:303-7.
68. Carpenter LL, Jovic Z, Hall JM. Mirtazapine augmentation in the treatment of refractory depression. *J Clin Psychiatry* 1999;60:45-9.
69. Carpenter LL, Yasmin S, Price LH. A double-blind, placebo-controlled study of antidepressant augmentation with mirtazapine. *Biol Psychiatry* 2002;51:183-8.
70. Bodkin JA, Lasser RA, Wines JD. Combining serotonin reuptake inhibitors and bupropion in partial responders to antidepressant monotherapy. *J Clin Psychiatry* 1997;58:137-45.

71. Spier SA. Use of bupropion with SRIs and venlafaxine. *Depression Anxiety* 1998;7:73-5.
72. Kennedy SH, McCann SM, Masellis M. Combining bupropion SR with venlafaxine, paroxetine, or fluoxetine: a preliminary report on pharmacokinetic, therapeutic, and sexual dysfunction effects. *J Clin Psychiatry* 2002; 63:181-6.
73. Gómez-Gómez JM, Perramón CT. Combined treatment with venlafaxine and tricyclic antidepressants in depressed patients who had partial response to clomipramine or imipramine: initial findings. *J Clin Psychiatry* 2000;61:285-9.
74. Bondolfi G, Chautems C, Rochat B. Non-response to citalopram in depressive patients: pharmacokinetic and clinical consequences of a fluvoxamine augmentation. *Psychopharmacology* 1996;128:421-5.
75. Bondolfi G, Lissner C, Kosel M. Fluoxetine augmentation in citalopram non-responders: pharmacokinetic and clinical consequences. *Int J Neuropsychopharmacol* 2000;3:55-60.
76. Hawley CJ, Sivakumaran T, Ochocki M, Bevan J. Co-administration therapy with reboxetine and serotonin specific reuptake inhibitors in twenty-four patients with major depression. 13<sup>th</sup> Congress of European College of Neuropsychopharmacology. Munich, september 9-13, 2000.
77. Harkin A, Kelly JP, McNamara M. Activity and onset of action of reboxetine and effect of combination with sertraline in an animal model of depression. *Eur Pharmacol* 1999;364:123-32.
78. Nelson JC. Synergistic benefits of serotonin and noradrenaline reuptake inhibition. *Depression Anxiety* 1998; 7(Suppl 1):5-6.
79. Kent JM. SNARIs, NaSSAs, and NaRIs: new agents for the treatment of depression. *Lancet* 2000;355:911-8.
80. Cuenca E, Álamo C, López-Muñoz F, Coullaut-Jáuregui J. Perfil farmacodinámico y farmacocinético de un nuevo antidepressivo: reboxetina. *Psiquiatría Biol* 1999;6: 86-90.
81. Brosen K. Reboxetine: pharmacokinetics in humans. Abstract Booklet Simposio. Cerdeña, Italia, 1-3 may, 1998.
82. Pellizzoni C, Poggessi I, Jorgensen NP. Pharmacokinetics of reboxetine in healthy volunteers: single vs repeated oral doses and lack of enzymatic alterations. *Biopharm Drug Dispos* 1996;17:623-33.
83. Avenoso A, Facciola G, Scordo MG, Spina E. No effect of the new antidepressant reboxetine on CYP2D6 activity in healthy volunteers. *Ther Drug Monit* 1999;21:577-9.
84. Fleishaker JC. Clinical pharmacokinetics of reboxetine, a selective norepinephrine reuptake inhibitor for the treatment of patients with depression. *Clin Pharmacokinet* 2000; 39:413-27.
85. Fleishaker JC, Herman BD, Pearson LK. Evaluation of the potential pharmacokinetic/pharmacodynamic interaction between fluoxetine and reboxetine in healthy volunteers. *Clin Drug Invest* 1999;18:141-50.