Eficacia y seguridad de la asociación de antidepresivos

J. de la Gándara Martín, L. Agüera Ortiz, F. Ferre Navarrete, E. Rojo Rodés y S. Ros Montalbán

Grupo GEAA (Grupo de Estudio de las Asociaciones de Antidepresivos).

Tolerability and efficacy of combined antidepressant therapy

Resumen

Planteamiento y objetivos. *La utilización de asociaciones o combinaciones de antidepresivos para el tratamiento de las depresiones resistentes es una práctica habitual, pese a haber sido escasamente analizada con rigor clínico y neurofarmacológico. El objetivo de esta revisión es analizar la frecuencia de utilización, los mecanismos neurobiológicos implicados y los resultados clínicos observados, tanto en eficacia como en seguridad, con todas las asociaciones habitualmente utilizadas en la clínica.*

Metodología. *Se realizó una búsqueda bibliográfica mediante una revisión exhaustiva de bases de datos (MEDLINE y NLM), partiendo de palabras clave. Posteriormente se realizó un cruce de todas las referencias bibliográficas recogidas en las publicaciones encontradas. Salvo algunas referencias casuísticas, publicadas en revistas de difícil acceso, se han analizado todos los estudios amplios, tanto abiertos como controlados publicados.*

Conclusiones. *En general destaca la profusión de informaciones casuísticas y la escasez de estudios controlados. La mayor parte de las asociaciones se justifican y apoyan en mecanismos de potenciación neurobiológicos hipotéticos difícilmente verificables. Algunas asociaciones (IMAO+ADT, IMAO+ISRS, ADT+ADT, ISRS+ISRS, ISRS+ADT) aportan escasas ventajas y considerables riesgos, por lo que deben ser desaconsejadas. Sin embargo, las asociaciones de un ISRS con otros ADs, como maprotilina, mianserina, bupropión o mirtazapina aportan resultados positivos y suponen escasos riesgos, por lo que podrían recomendarse en depresiones resistentes o para acortar la latencia de respuesta.*

Palabras clave: *antidepresivos, combinación, asociación, aumento, tolerabilidad, eficacia.*

Summary

Objectives. *Utilisation of antidepressant combination and augmentation strategies in management of treatment-resistant depression is very common in spite of have been hardly analysed with clinic and neuropharmacological rigor. The aim of this review is to analyse frequency of utilisation, neurobiological mechanisms involved and clinic results observed, with all combination usually used in clinical practice.*

Methodology. *A bibliographic research was carried out by means of exhaustive review of scientific database (Medline and NLM), from specific key words. Subsequently we realised a cross with all bibliographic references obtained. Less some casuistical references published in difficult access journals, we have revised all outstanding open or controlled published studies.*

Conclusions. *It is remarkable large quantity of casuistic information and lack of controlled studies. Most of combinations are justified and supported by hypothetical neurobiological augmentation mechanisms hardly verified. Some combinations (MAOI+TCA, MAOI+SSRI, TCA+TCA, SSRI+SSRI, SSRI+TCA), bring forward few advantages and important risks, so that it should be inadvisable. Nevertheless combinations using SSRI with another antidepressant, as Maprotiline, Mianserine, Bupropion or Mirtazapine, bring forward positive results and suppose low risks, so that should be recommended in resistant depressions or to reduce response latency.*

Key words: *antidepressant, combination, association, augmentation, tolerability, efficacy.*

INTRODUCCIÓN

Las depresiones son enfermedades, cosa que a pesar de ser obvia no deja de ser olvidada con preocupante frecuencia. Las enfermedades, en general, tienen la mala

CORRESPONDENCIA:

J. de la Gándara.
Hospital General Yagüe.
09006 Burgos.

costumbre de resistirse a desaparecer, de «resistirse» a los tratamientos que los seres humanos ingenian. Las depresiones se encuentran posiblemente entre las más obstinadas y recalcitrantes de las enfermedades. De hecho, se cree que entre el 15% y el 45% de ellas –en función de los criterios que se utilicen– no responden a los tratamientos todo lo bien que sería deseable^{1,3}.

El objetivo de este trabajo no es analizar los conceptos, criterios, características, causas, etc. de las depresio-

TABLA 1. Manejo de las depresiones con respuesta insuficiente a un tratamiento estándar

Estrategias clínicas	
Reevaluación del diagnóstico:	
• T. personalidad, causa no psiquiátrica, comorbilidad, etc.	
Optimización del tratamiento:	
• Dosis, tiempo, cumplimiento, niveles plasmáticos, etc.	
Estrategias farmacológicas	
Sustitución:	
• Cambio grupo farmacológico	
Potenciación:	
• Adición, combinación	
• (Asociaciones de AD)	

nes resistentes (DR), ni tampoco examinar todos los recursos disponibles o recomendados para su solución, sino sólo profundizar en uno de los métodos que los psiquiatras clínicos usan más frecuentemente –aunque no siempre se declare–: la asociación de antidepresivos (AAD). En efecto, con frecuencia ante este hecho clínico tozudo los psiquiatras se enfrentan con la sagacidad del empirista que prueba, corrige y aprende de sus experiencias mediante un método de ensayo-error-corrección, no siempre acorde con el rigor y saber científico¹.

En este sentido, en la bibliografía más actual se observa una clara convergencia en los métodos que deben seguirse en los casos de DR (tabla 1)¹⁻³.

La utilización de AAD es una práctica frecuente y poco conocida, tanto su magnitud, como sus justificaciones neuroquímicas o sus ventajas y riesgos. Puede que incluso sea un método criticable, pero sin duda es frecuente, y posiblemente sea uno de los recursos más utilizados en determinados ámbitos clínicos, en los que la respuesta rápida y eficaz prima sobre cualquier postulado neurobiológico, «pretendidamente» científico.

El objetivo de esta revisión es hacer una puesta al día de este fenómeno, como paso inicial para la realización de una investigación sistematizada, rigurosa y amplia que permita establecer recomendaciones y advertencias clínicas bien fundamentadas.

METODOLOGÍA DE ESTUDIO

Dado que las informaciones disponibles sobre el tema son escasas, se procedió a realizar una búsqueda bibliográfica exhaustiva mediante una primera revisión sistemática de las bases de datos MEDLINE y *National Library of Medicine* (Washington), partiendo de palabras clave como asociaciones, potenciación, combinación de AD y depresión resistente. Posteriormente se llevó a cabo un cruce sistemático de todas las referencias bibliográficas recogidas en las publicaciones encontradas, para trazar una red lo más tupida posible y no perder información. A pesar de ello algunas referencias casuísticas, antiguas y publicadas en revistas de difícil acceso no se han podido localizar, pero han sido pocas y sin apenas relevancia clí-

nica. En este sentido es preciso advertir que la mayoría de las observaciones publicadas son casos aislados y pequeños estudios abiertos y hay pocos ensayos clínicos o estudios controlados. No obstante, creemos que las publicaciones disponibles son relevantes y evidencia que la cuestión ha preocupado a clínicos y farmacólogos.

FRECUENCIA DE USO DE ASOCIACIONES DE ANTIDEPRESIVOS

Pese a que hemos dado por supuesto que la AAD es una práctica frecuente, no hay datos en la bibliografía que nos permitan conocer la magnitud real del fenómeno. En un estudio realizado en EE.UU. en 1991⁴ se preguntó a 118 psiquiatras cómo tratarían un paciente con trastorno depresivo mayor (TDM) que no respondiera a 4 semanas de tratamiento correcto con amitriptilina. La mayoría respondieron que asociando litio, y en segundo lugar cambiando a fluoxetina. La AAD fue una indicación minoritaria. En otro estudio semejante, pero más sofisticado realizado en 1999 se preguntó a 402 psiquiatras qué hacen cuando un paciente no responde a un tratamiento con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)⁵. La contestación más frecuente fue, curiosamente, cambiar a otro ISRS, pese a que no existan evidencias científicas que apoyen esta elección. En cuanto a las técnicas de «*augmentation*» los psiquiatras elegían como preferencia la asociación de bupropion, pese a que asociar litio, T3 o pindolol sean las prácticas más recomendables. Más recientemente⁶, continuando el estudio anterior, 432 psiquiatras asistentes a un curso fueron entrevistados sobre sus hábitos de manejo en casos de depresiones resistentes de diferentes grados. La AAD fue una medida poco habitual en todos los tipos, aproximadamente en el 3% de los casos, y el fármaco preferido para asociar fue bupropion. A nuestro entender, estos hallazgos apoyan, al menos en parte, que hay bastantes diferencias entre lo que los clínicos hacen y lo recomendado en la literatura, y, posiblemente, entre lo que dicen y lo que hacen.

En nuestro país no conocemos estudios comparables, pero también se considera que es una práctica poco habitual, aunque posiblemente sea más frecuente de lo reconocido. Se sabe que el 58% de todos los tratamientos AD se asocian a algo (el 42% a ansiolíticos, el 6,5% a antipsicóticos, el 5% a hipnóticos y el 4,5% otros AD). Una de las combinaciones que se está realizando con frecuencia es la de un ISRS con otro AD de acción dual (venlafaxina, mirtazapina) o adrenérgica (reboxetina). En este sentido, según los datos facilitados por el laboratorio responsable de mirtazapina, hasta el 22% de las prescripciones de ésta se realizan en asociación a otros AD, así como a otros fármacos (38% a ansiolíticos, 9% antipsicóticos). Por otra parte la asociación de mirtazapina con otros AD motiva unas 100 consultas al año por parte de psiquiatras interesados en conocer sus características, riesgos, etc.

Dado este panorama, parece lógico que uno de los objetivos que nos planteamos sea conocer la verdadera magnitud de la utilización de AAD en la práctica clínica,

así como determinar cuáles son las más habituales o preferidas por los psiquiatras.

FUNDAMENTOS NEUROBIOLÓGICOS

Una de las ciencias más «democráticas» que existen es la neuroquímica. Todo el mundo se cree con derecho a opinar de ella. Las amistades, los vecinos, los farmacéuticos o los propios médicos se atreven a dar consejos a cualquier persona depresiva sobre lo «peligrosos» que son para el cerebro los psicofármacos y cosas por el estilo. Así pues, ¿cómo no vamos a opinar sobre ello los psiquiatras? De hecho, cada uno de nosotros nos hacemos nuestro propio «librillo» de psicofarmacología para uso cotidiano, basándonos en nuestras propias experiencias o influidos por las opiniones de los neuropsicofarmacólogos que convierte las relaciones entre psicofármacos, neurotransmisores y receptores en verdades científicas incontrovertibles, cuando no dejan de ser hipótesis más o menos plausibles o simples especulaciones. Y es que, con frecuencia entre la neurobiología y la neuromitología sólo hay un paso, y éste es especialmente corto en el asunto que nos ocupa.

En efecto, los psiquiatras recurrimos a las AAD buscando alcanzar efectos neuroquímicos diversos, sobre el denominador común de que «dos mecanismos son más potentes que uno sólo», lo cual, por el hecho de que a menudo resulte clínicamente eficaz, no quiere decir que sea neurobiológicamente cierto⁷.

Los modelos de justificaciones «neuro-conceptuales» posibles podrían ser los siguientes:

1. Asociar fármacos con dos mecanismos diferentes de acción (por ejemplo Tricíclicos con inhibidores de la monoaminooxidasa [IMAO]).

2. Asociar fármacos que actúen sobre dos sistemas de neurotransmisores (por ejemplo serotoninérgicos con adrenérgicos o con dopaminérgicos).

3. Aprovechar efectos farmacocinéticos que den lugar a incrementos de niveles plasmáticos (por ejemplo dos ISRS, un ISRS más maprotilina, etc.).

4. Asociar fármacos que potencien mutuamente sus mecanismos de acción (por ejemplo inhibidores de la recaptación de serotonina con mirtazapina, antagonista de los autorreceptores y heterorreceptores presinápticos que regulan la síntesis y liberación del neurotransmisor).

Diferentes observaciones han asociado la administración conjunta de dos AD a cambios neuroquímicos potentes que podrían justificar una mayor respuesta clínica. Por ejemplo, la administración conjunta de fluoxetina y desipramina se asocia a una rápida *down-regulation* de los adrenerreceptores beta, que justificaría un alivio mayor y más rápido en determinados casos⁸. La asociación de paroxetina y mirtazapina da lugar a una activación serotoninérgica mayor y más rápida, lo cual se pone de manifiesto en la activación mayor y más rápida de los receptores 5-HT_{1a} postsinápticos en el cerebro de rata. Este mecanismo se podría relacionar con la potenciación y aceleración de la respuesta antidepressiva⁹.

El problema de nuevo es que a menudo no es posible comprobar si tales efectos se producen realmente, y si son los responsables de la «potenciación» de la respuesta AD. Esto último es especialmente difícil de justificar, sobre todo si tenemos en cuenta que hoy día sabemos lo suficiente como para separar el efecto de un AD sobre un determinado sistema de neurotransmisión, o sobre ciertos receptores, y el mecanismo por el que se produce el efecto clínico, el cual dependería en último extremo de una vía final común relacionada con segundos y terceros mensajeros, que dan lugar a modificaciones de las actividades genómicas y de la síntesis proteica intracelular.

En definitiva, resulta difícil justificar la utilidad de una u otra combinación sobre la base de fundamentos neuroquímicos sólidos. Por lo tanto, la mayor parte de las veces tenemos que contentarnos con justificaciones clínicas y guiarnos por observaciones empíricas.

JUSTIFICACIONES CLÍNICAS

Sin duda, la mayor justificación del uso de AAD es la limitada respuesta a un determinado tipo de tratamiento AD, incluso si se ha realizado correctamente en dosis, tiempos, etc. Según diferentes estudios, la tasa de respuesta en pacientes ambulatorios tratados con ADT en 102 ensayos controlados fue del 51%, mientras que sólo el 47% de los pacientes tratados con ISRS en 39 estudios respondió al tratamiento^{6,10,11}.

De modo más concreto, los objetivos clínicos por los que los psiquiatras justificamos la utilización de AAD podrían ser los siguientes:

1. Buscar una mayor rapidez de acción.
2. Buscar una mayor potencia de acción.
3. Resolver mejorías parciales o síntomas residuales.
4. Prevenir o evitar recurrencias.
5. Evitar o resolver efectos adversos (por ejemplo: Sexuales, sedación, etc.).

No hay datos, o al menos no los conocemos, sobre la frecuencia e importancia relativa de estos objetivos en la clínica cotidiana. En todo caso sí hay suficientes observaciones publicadas para analizar hasta qué punto esas expectativas se cumplen con el uso de las AAD.

TIPOS DE ASOCIACIONES Y OBSERVACIONES CLÍNICAS

A continuación se exponen los datos más importantes que se han publicado sobre las características farmacológicas y clínicas de las diferentes asociaciones de AD, siguiendo como criterio de ordenación la combinación entre grupos típicos de AD.

IMAO + ATC

Las primeras informaciones sobre AAD se refieren al uso de IMAO y antidepressivos tricíclicos (ATC). Se estima

TABLA 2. Estudios controlados-asociación IMAO-ADT

<i>Estudio</i>	<i>Casos</i>	<i>Tipos de tratamientos</i>	<i>Eficacia, ventajas</i>	<i>Efectos adversos, interacciones</i>
O'Brien et al 1963 ²⁰	DM, 80 Primera intención	Tranilzipromina+amitriptilina frente a tranilzipromina 6 semanas	No superioridad de la asociación	No graves Hipotensión Elongación PR en electrocardiograma
Razani et al 1983 ²¹	DM 60 Primera intención	Tranilzipromina+amitriptilina 4 semanas	No superioridad	No graves
Young et al 1979 ²²	DM, 135 Primera intención	Fenelzina+trimepri. Isocabox+trimepri. Fenelzina o Isocartoxacida o Trimepri 6 semanas	No superioridad de la asociación	No graves insomnio

que las combinaciones de ambos representaron hasta el 4%-5% de las prescripciones de AD durante los años 60¹², ello pese a las advertencias claras sobre sus riesgos potenciales^{1,2,12-14}. No obstante, paulatinamente se ha ido sabiendo que tales riesgos no son tan graves, y que si se respetan unas mínimas precauciones su uso es posible, aunque no siempre sea tan eficaz como se espera.

De hecho, los resultados de varios casos aislados y algunos estudios abiertos evidencian resultados positivos, pero variables, con efectos adversos en general poco severos, salvo en casos ocasionales¹⁵⁻²².

En 1971 Suckit et al²³ comunicaron los resultados de 50 casos tratados con isocarboxacida más imipramina, con buena tolerancia, pero sin resultados espectaculares. Más tarde Sethna (1974)²⁴ comunicó 12 casos de depresiones resistentes de los cuales 9 (75%) remitieron totalmente sin más efectos adversos que con la monoterapia AD previa. El mismo año, Snowdon y Brithwaite²⁵ comunicaron el resultado positivo, y sin riesgos, de asociar isocarboxacida a amitriptilina en 8 casos, relacionando la mejoría con la potenciación serotoninérgica y no con el aumento de los niveles plasmáticos. Posteriormente, Spiker & Pugh (1976)¹⁵ publican los resultados de un estudio retrospectivo sobre 201 pacientes tratados con asociaciones diversas de IMAO+ATC, señalando que en general son bien toleradas pero que es dudoso que se obtenga una eficacia superior. Más tarde Ananth & Luchins (1977)¹⁶ realizan una revisión de 6 estudios no controlados y encuentran resultados muy favorables con esta AAD, cifrable en un 90% de los casos, siempre superior a los tratamientos previos ensayados en monoterapia. También señalan una mayor frecuencia de efectos adversos, de la misma naturaleza que los de las monoterapias, y sólo ocasionalmente graves. Davison et al (1978)¹⁷ realizaron un estudio abierto y randomizado, comparando la asociación de amitriptilina-fenelzina y terapia electroconvulsiva (TEC) en 17 casos de depresiones resistentes. La TEC resultó superior, sobre todo en los casos más graves. En 1980 White et al¹⁸ describen una serie de 30 pa-

cientes hospitalizados, randomizados a tres grupos de tratamientos: amitriptilina, tranilzipromina o asociación de ambas. Las mejoras fueron equivalentes, pero la asociación fue peor tolerada. Por último, citamos el estudio de Berlanga & Ortega 1995¹⁹.

Los resultados de tres estudios controlados a doble ciego²⁰⁻²² (tabla 2) muestran resultados más bien discretos, aunque la asociación en general es bien tolerada.

En síntesis, las recomendaciones sobre el uso de esta AAD serían las siguientes:

1. Utilizarlas de forma muy restringida, si es posible sólo en ámbito hospitalario.
2. No utilizar IMAO más ISRS.
3. Usar dosis bajas de IMAO y de AD adrenérgicos.
4. Aumentar las dosis de ambos de forma paulatina, o bien reducir las dosis del ADT y aumentar lentamente las del IMAO.
5. Realizar una monitorización cuidadosa.

IMAO + AD DE SEGUNDA GENERACIÓN

Las referencias sobre este tipo de AAD son escasas y no se han realizado estudios controlados. Se ha utilizado la asociación con mianserina, obteniéndose buenos resultados con escasos riesgos, tanto en pacientes sin tratamiento previo, como en casos resistentes a monoterapia. Se postula que el efecto de potenciación se lograría mediante el bloqueo del autorreceptor alpha-2, que impediría el efecto de modulación de la síntesis y liberación de los neurotransmisores. El efecto clínico observado más relevante es el acortamiento de la latencia de respuesta^{26,27}.

IMAO + ISRS

Se trata de una combinación peligrosa, pudiendo ocasionar síndromes serotoninérgicos graves, con síntomas confusionales, mioclonías, hipertensión arterial, etc.

Concretamente Feighner et al²⁸ comunicaron estos efectos en la mayor parte de los pacientes participantes en un estudio en el que recibieron un IMAO y fluoxetina al tiempo (12 casos), o un IMAO tras menos de 10 días de haber suprimido la fluoxetina (6 casos). Por lo tanto se trata de una asociación que debe ser rigurosamente contraindicada.

IMAO SELECTIVOS + OTROS AD

Concretamente se ha recomendado la potenciación de diversos AD con moclobemida, la cual, teóricamente, comportaría menos riesgos, al tratarse de un IMAO-A selectivo y reversible. En general, la asociación con ATC y tetracíclicos puede ser recomendable, pero la asociación con ISRS puede dar lugar a más efectos adversos y debe ser restringida².

Los trabajos publicados más relevantes son los siguientes: Joffe y Bakish (1994)²⁹ realizaron un estudio no controlado asociando moclobemida con un ISRS (sertralina o fluvoxamina) en 11 pacientes con diferentes diagnósticos, todos ellos resistentes al menos a dos tratamientos previos. Obtuvieron una buena respuesta en el 72% de los casos, y el insomnio fue el efecto adverso más significativo. Dingemans et al (1993)³⁰ realizaron un estudio controlado para verificar los riesgos de la asociación de moclobemida y fluvoxamina. Los resultados fueron satisfactorios y los riesgos mínimos. Posteriormente obtuvieron resultados similares con fluoxetina. No obstante Neuvonen et al (1993)³¹ han comunicado tres casos de muertes por síndromes serotoninérgicos tras ingesta voluntaria de dosis elevadas de moclobemida más citalopram, y otros dos tras la ingesta de clomipramina y moclobemida. Más recientemente Bakish et al (1995)³² han comunicado 31 observaciones retrospectivas de pacientes con diversos diagnósticos, resistentes al menos a dos tratamientos previos, tratados con moclobemida más un ISRS. En el 71% de los casos se alcanzó una alta eficacia y en el 77% de ellos la asociación fue bien tolerada. Amrein et al (1992)³³ evaluaron 21 casos, para determinar posibles interacciones entre moclobemida y amitriptilina. La tolerancia fue siempre correcta, y los resultados favorables. Koning y Wolfersdorf (1997)³⁴ reportaron el efecto potenciador de moclobemida junto ATD y tetracíclicos en 13 de 23 depresiones resistentes, sin riesgos significativos. Por el contrario Hawley et al (1996)³⁵ comunicaron una alta frecuencia de síntomas de irritación serotoninérgica severa en una serie de 50 casos tratados con moclobemida más un ISRS.

ADT + ADT

La asociación de dos ADT tiene poca fundamentación farmacológica y clínica. Aun así se han comunicado casos ocasionales de buena respuesta durante los años 70¹. Por otra parte hay dos comunicaciones de un

mismo grupo de trabajo que señalaron efectos de potenciación antidepressiva de la asociación imipramina-desipramina, observables tanto a nivel clínico como neurofisiológico^{36,37}. La justificación esencial sería buscar la potenciación de un fármaco preferentemente adrenérgico (por ejemplo nortriptilina) con otro esencialmente serotoninérgico (por ejemplo clomipramina). Los riesgos esenciales son la potenciación de efectos anticolinérgicos y la posible aparición de un síndrome serotoninérgico¹³.

ADT + OTROS AD

Una de las asociaciones que más se preconizó durante algún tiempo fue la de un ADT, como la clomipramina, predominantemente serotoninérgico, con otro fármaco predominantemente adrenérgico, como *maprotilina*. Los resultados fueron en general buenos, pero en ocasiones pueden aparecer efectos adversos importantes.

Con esta combinación, administrada por vía intravenosa, Kielholz et al (1986)³⁸ han comunicado mejorías totales o parciales en el 88% de 300 casos de depresiones resistentes tratadas. El mayor riesgo es la aparición de crisis comiciales, según han comunicado Álvarez et al². En la actualidad se cree que la vía intravenosa no aporta mayor eficacia, y puede utilizarse perfectamente la vía oral con resultados similares.

La potenciación de un ADT con *mianserina* ha sido otra estrategia ampliamente recomendada, partiendo de la hipótesis de que el ADT inhibiría la recaptación de NA y 5-HT y la mianserina potencia este efecto mediante el antagonismo de los receptores alfa-2 presinápticos, bloqueando así la inhibición del *feed-back* modulador de la liberación. Los resultados han sido en general favorables y los riesgos escasos. En este sentido, se ha evidenciado una desensibilización muy rápida de los receptores betaadrenérgicos, que explicaría la rápida acción terapéutica^{27,39}.

Al menos se han publicado 4 estudios controlados. Lafon-Lopez et al⁴⁰ realizaron un estudio controlado a doble ciego comparando clomipramina+mianserina frente a clomipramina-placebo en 16 depresiones graves. Se evidenció mayor eficacia y rapidez de acción con la combinación (50% respuesta en la 1ª semana). Lauritzen et al⁴¹ realizaron un estudio a doble ciego, 6 semanas, comparando imipramina+mianserina frente a imipramina-placebo en 40 pacientes con depresión grave. Los resultados fueron favorables a la asociación (76% frente a 27%) sin diferencias en los efectos adversos. En otro estudio, Lauritzen et al⁴² compararon la asociación imipramina-mianserina frente a desipramina, en 20 pacientes de edad elevada con depresiones secundarias a un accidente cerebro-vascular. De nuevo la asociación fue superior, sin problemas de tolerancia. Medhus et al⁴³ realizaron un estudio controlado, asociando mianserina a un ADT en 36 pacientes que no habían respondido previamente al ADT. Los resultados fueron igualmente buenos y sin riesgos aparentes.

ISRS + ISRS

No parece que sea razonable desde el punto de vista farmacodinámico asociar dos ISRS como forma de potenciar la respuesta. No obstante se ha propuesto asociar ISRS y venlafaxina (que a dosis bajas se comporta como un ISRS). Algunas referencias casuísticas han informado de buenos resultados, si bien se han observado incrementos de los niveles plasmáticos de venlafaxina, explicables por la inhibición del CYP2D6 que interviene en su metabolismo, que puede dar lugar a un síndrome serotoninérgico³. Por otra parte se ha advertido del riesgo de interacción serotoninérgica cuando se administran juntos dos ISRS, especialmente fluvoxamina más citalopram⁴⁴.

ISRS + ATC

Las primeras referencias sobre la asociación de estos dos grupos de fármacos fueron comunicaciones sobre efectos adversos de las interacciones entre ambos⁴⁵. Posteriormente numerosos autores comprobaron que la asociación de fluoxetina con un TCA daba lugar a un incremento de los niveles plasmáticos de éste, lo que explicaría la aparición de efectos tóxicos, graves en ocasiones¹². Más tarde se han publicado diversos estudios que han detectado potenciaciones del efecto antidepressivo, con riesgos limitados si se utiliza con precaución. El efecto clínico se relacionaría con los incrementos de niveles plasmáticos, más que con un efecto farmacodinámico específico.

Uno de los primeros estudios positivos fue el de Weilburg et al (1989)⁴⁶ que evidenció una buena respuesta en 26 de 30 depresivos al asociar fluoxetina a un AD previo. A 12 de ellos se les retiró el AD y 8 recayeron, pero volvieron a mejorar al reinstaurar el tratamiento previo. No se observaron efectos adversos significativos. Posteriormente, Nelson et al (1991)⁴⁷ ensayan la combinación fluoxetina-desipramina en un estudio abierto con 14 pacientes comparados con otros 52 que previamente habían recibido sólo desipramina. Los resultados fueron muy favorables a la combinación, tanto en potencia como en rapidez de acción, sin problemas significativos. En este caso la potenciación se relacionó con la sinergia serotonina-noradrenalina, más que con un efecto farmacocinético, ya que no se detectaron elevaciones de los niveles plasmáticos. También se han comunicado buenos resultados, sin efectos adversos relevantes, de la asociación de un ISRS con nortriptilina en casos de depresiones especialmente resistentes^{2,48}. Sin embargo, Fava y sus colaboradores⁴⁹ comunicaron los resultados de un estudio controlado, doble ciego, en el que detectaron un efecto superior de dosis altas de fluoxetina que de la asociación fluoxetina-desipramina y fluoxetina-litio. También se han analizado otras asociaciones, como fluvoxamina con ADT (Vandel et al, 1993)⁵⁰, y de sertralina con desipramina (Preskorn et al, 1990)⁵¹ destacándose igualmente los riesgos del efecto de interacción metabó-

lica con resultado de incremento del nivel plasmático de ADT. Teniendo en cuenta todo ello, algunos autores^{52,53} han recomendado el uso juicioso de estas asociaciones, ya que si bien parecen ser realmente útiles en ciertos casos de depresión resistente, no están exentas de riesgos.

ISRS + OTROS AD

Los ISRS se han intentado asociar prácticamente a todos los tipos de AD, casi siempre buscando un efecto sinérgico sobre dos sistemas de neurotransmisión. Éste es el caso de las asociaciones con maprotilina y reboxetina como potenciadores de la vía adrenérgica, y con la buspirona como potenciador de la vía dopaminérgica. En general los resultados han sido relativamente favorables y los riesgos limitados, en todo caso menores que con los ADT.

Según Álvarez et al, la adición de *maprotilina* a un ISRS en pacientes previamente resistentes a estos fármacos resultó eficaz en 12 de 19 casos², lo cual se explica por la potenciación adrenérgica-serotoninérgica. El único riesgo es la aparición de crisis comiciales, lo cual se evita administrando la maprotilina de forma progresiva y no superando los 75 mg/día.

Como ya se ha mencionado la asociación con *bupropión* es la preferida por los psiquiatras americanos³. Hay diversas comunicaciones casuísticas, así como pequeños estudios abiertos que la apoyan. Las ventajas se relacionan con la potenciación del efecto NA y DA, y por otra parte puede ser un buen recurso para compensar los efectos sexuales adversos de los ISRS. Los riesgos potenciales son la aparición ocasional de temblor y ataques de pánico.

La asociación con un ISRS y un fármaco selectivo adrenérgico supone una verdadera tentación para los psiquiatras clínicos. En este sentido la asociación con *reboxetina* ha sido preconizada tanto en estudios animales⁵⁴ como humanos³, como forma de acelerar y potenciar la respuesta antidepressiva. Sin embargo, hasta el momento no se han publicado trabajos controlados y no se conocen las ventajas y riesgos potenciales, aunque los resultados preliminares de un estudio sobre interacción entre fluoxetina y reboxetina sugieren la seguridad de dicha asociación.

NASSA + OTROS AD

Aunque se había propuesto la potenciación de los ADT mediante la adición de mianserina, precursor de la mirtazapina, en realidad la utilización de ésta representa un caso muy especial. En efecto, mediante el bloqueo de los auto y heterorreceptores alfa2 presinápticos este fármaco incrementa la actividad serotoninérgica y adrenérgica, y dado que a la vez actúa bloqueando los receptores postsinápticos 5HT2 y 5HT3, esto podría impedir la aparición de efectos serotoninérgicos adversos⁵⁵. Así pues parece lógico esperar una potenciación realmente efectiva y con pocos riesgos cuando se asocie a cualquier inhi-

TABLA 3. Resumen de posibles asociaciones y sus características

<i>Tipos de asociación</i>	<i>Mecanismos de potenciación</i>	<i>Eficacia</i>	<i>Seguridad</i>
IMAO + ATC	Inhibición de la recaptación con aumento NT espacio intersináptico + Inhibición del catabolismo con aumento de disponibilidad de NT	Más aparente que real Tres ensayos clínicos no pudieron demostrar más eficacia que los fármacos por separado	Seguridad relativa. Mejor de lo postulado a priori Puede ser utilizada con precauciones y monitorización
IMAO + AD de segunda generación	Se ha propuesto asociación con mianserina, bloqueo autoreceptores alfa-2	Referencias escasas y no hay estudios controlados. Se acorta la latencia de respuesta	Superponible a la anterior, con menos riesgos
IMAO + ISRS	Superponible a la 1ª, efecto de potenciación serotoninérgica preferente	Asociación poco eficaz Escasos resultados positivos y muchas complicaciones de uso	Combinación peligrosa, puede ocasionar síndromes serotoninérgicos graves, confusión mioclonías, hipertensión arterial
IMAO selectivos + otros AD	Moclobemida junto con ISRS y ADT. La inhibición de la recaptación se potencia con la inhibición selectiva, reversible de MAO-A	Buenos resultados: 70%-80% de eficacia en casos resistentes a tratamientos previos	En general bien tolerada Se ha descrito mayor riesgo de síndrome serotoninérgico agudo
ADT + ADT	Escasa justificación. Se ha propuesto asociar un AD más serotoninérgico (nortrip., desipra.) con otro más serotoninérgico (clomip., imipra.)	Uso anecdótico. Escasas referencias. No datos suficientes para evaluar eficacia	Riesgo de aumento de efectos adversos anticolinérgicos y serotoninérgicos Asociación poco recomendable
ADT + otros AD	Un AD serotoninérgico (Clomip.) con uno adrenérgico (Maprot)	Buenos resultados en depresión resistente	Crisis comiciales Asociación posible con la precaución de no usar dosis altas de maprot
	Un ADT con un inhibidor Alfa-2 preesináptico (Mianser)	Buenos resultados en casos resistentes. Acortamiento de latencia	No riesgos aparentes Asociación adecuada
ISRS + ISRS	Escasa justificación. Aumento de niveles plasmáticos por inhibición del metabolismo (CYT P450). Posible uso de ISRS + venlafax	Referencias escasas, y resultados discretos	Riesgo de síndrome serotoninérgico agudo Asociación poco recomendable
ISRS + TCA	Se postula potenciación NA - 5-HT (farmacodinámica), y aumento de niveles plasmáticos por inhibición del metabolismo (CYT P450) (farmacocinética)	Bastantes estudios abiertos apoyan su utilidad (casos resistentes y acortamiento de latencia), pero un ensayo controlado no encontró diferencias significativas	Riesgo de toxicidad por aumento de niveles plasmáticos de ADT Asociación posible, pero debe utilizarse con precaución
ISRS + otros AD	Potenciación de la vía 5-HT con la NA (maprot., reboxet.) o DA (Bupropión)	Buenos resultados en depresión resistente La asociación con Bupro puede ser útil en casos de efectos adversos sexuales	En general pocos riesgos, salvo crisis comiciales con Maprot Asociaciones recomendables
NASSA + otros AD	La inhibición de recaptación (ISRS) es potenciada por el bloqueo de auto y hetero receptores presinápticos (Mirtazapina)	Resultados positivos en casos resistentes y acortamiento de latencia	Buena tolerancia. El bloqueo por la mirtaz de receptores 5HT2 y 5HT3 postsinápticos impide aparición de efectos serotoninérgicos Asociación recomendable

bidor selectivo de la recaptación, tanto de serotonina como de noradrenalina. En concreto la asociación con ISRS parece ser una buena manera de acelerar la res-

puesta antidepressiva⁹ y aparentemente no comporta riesgos considerables.

Coincidiendo con estas expectativas se ha comunicado un efecto de potenciación de la respuesta en 20 pacientes depresivos resistentes a al menos dos tratamientos previos bien realizados. La mirtazapina se añadió al tratamiento inicial (ISRS, venlafaxina, desipramina, bupropion) y se lograron un 55% de buenas respuestas, siendo la sedación y el aumento de peso los únicos efectos adversos significativos⁵⁶.

En otro estudio doble ciego, realizado en depresivos muy graves hospitalizados⁵⁷, se compararon dos diferentes modelos de tratamiento: mirtazapina inicial y si no había respuesta se asociaba litio, frente a imipramina inicial y en caso de no respuesta se asociaba litio. Los resultados fueron discretamente favorables al grupo de imipramina (48% frente a 64%), pero también se observaron en este grupo efectos adversos más graves que obligaron a retirar el tratamiento en 5 casos (10%), con lo que se compensan las diferencias. En todo caso, los autores recomiendan empezar con imipramina y si aparecen efectos adversos cambiar a mirtazapina.

En todo caso, parece que la asociación de mirtazapina con otros antidepresivos puede resultar eficaz y bastante segura en casos de depresión resistente, aunque se ha descrito un caso de inducción maniaca al asociarla a sertralina⁵⁸; y un caso de hipertensión transitoria al asociarla con amitriptilina⁵⁹, achacables ambas al efecto de potenciación adrenérgica.

CONCLUSIONES

Para tratar de hacer una síntesis final, convendrá tener en cuenta la opinión de tres de los grupos que más se han ocupado de las estrategias de potenciación en depresiones resistentes. En primer lugar, Thase y sus colaboradores (1998)⁶⁰ se muestran escépticos acerca de la verdadera utilidad de las AAD, aunque reconocen su eficacia en casos concretos, y la necesidad de avanzar más en el estudio de los mecanismos neurobiológicos que se ponen en marcha cuando se asocian dos fármacos con diferentes perfiles de acción. Por otra parte, Nelson (2000)⁶¹, revisa los diferentes tipos de asociaciones, básicamente las mismas que se han comentado en este artículo, y reconoce que se trata de estrategias muy frecuentes y en general bastante útiles para acelerar la respuesta o potenciarla en casos resistentes. Las asociaciones de ISRS con otros fármacos como bupropion o mirtazapina serían, según se desprende de su revisión, las más utilizables al unir eficacia con escasos riesgos, mientras que las asociaciones de ADT o IMAO deberían restringirse por sus potenciales riesgos. Por último, Fava ha revisado muy recientemente la cuestión coincidiendo básicamente con los anteriores y con nuestras propias apreciaciones en este artículo (Fava, 2001)⁶².

Teniendo en cuenta esas tres referencias y lo expuesto en esta revisión, y de cara a establecer conclusiones o recomendaciones prácticas, lo primero que es preciso reconocer es que hay muchas cuestiones sin resolver, derivadas de: multiplicidad de posibilidades de

combinación, gran dispersión de indicaciones y estrategias clínicas, grandes discrepancias en los resultados y escasez de estudios sistematizados y controlados.

No obstante, sí que es posible encontrar ciertos aspectos bien establecidos sobre algunos tipos de asociaciones, que pueden resultar útiles para establecer aquellas pautas clínicas que serían recomendables y desaconsejar el uso de otras, ya sea por ineficaces o por peligrosas.

A modo de resumen y conclusiones en la tabla 3 se recogen los datos fundamentales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gastó C, Polaino A, de las Heras J, Obiols J, Doménech E. Depresiones Resistentes. Barcelona: Ed. Mayo; 1995.
2. Álvarez E, Pérez-Sola V, Pérez-Blanco J. Tratamiento de la Depresión Resistente. En: Roca M, coordinador. Trastornos del Humor, Ed. Panamericana; 1999.
3. Fava M. New approaches to the treatment of refractory depression. *J Clin Psychiatry* 2000;61 Suppl 1:26-32.
4. Nierenberg A. Treatment choice after one antidepressant fails: A survey of northeaster psychiatrists. *J Clin Psychiatry* 1991;52:383-5.
5. Freedman SJ, Rosenbaum JE, Fava M, et al. How often do the psychiatrists raise the dose when SSRIs do not work? *NR 128:97* 152nd Annual meeting of the American Psychiatric Association, Washington; 1999.
6. Fredman SJ, Fava M, Kienke AS, White CN, Nierenberg AA, Rosenbaum JE. Partial response, nonresponse, and relapse with selective serotonin reuptake inhibitors in major depression: a survey of current «next-step» practices. *J Clin Psychiatry* 2000;61 (6):403-8.
7. Westenberg HG. Pharmacology of antidepressants: selectivity or multiplicity? *J Clin Psychiatry* 1999;60 Suppl 17:4-8; discussion 46-8.
8. Baron BM, Ogden AM, Siegel BW, Stegeman J, Ursillo RC, Dudley MW. Rapid down regulation of beta-adrenoceptors by co-administration of desipramine and fluoxetine. *Eur J Pharmacol* 1988;154(2):125-34.
9. Besson A, Haddjeri N, Blier P, de Montigny C. Effects of the co-administration of mirtazapine and paroxetine on serotonergic neurotransmission in the rat brain. *Eur Neuropsychopharmacol* 2000;10(3):177-88.
10. Thase ME. Redefining antidepressant efficacy toward long-term recovery. *J Clin Psychiatry* 1999;60 Suppl 6:15-9.
11. Keller MB. The long-term treatment of depression. *J Clin Psychiatry* 1999;60 Suppl 17:41-5; discussion 46-8.
12. Taleb M, Gorwood P, Bouleau JH, Rouillon F. The tolerability and efficacy of combined antidepressant therapy: literature review. *Encephale* 1996;22(6): 450-60.

13. Tanum LH. Combination treatment with antidepressants in refractory depression. *Int Clin Psychopharmacol* 1994;9 Suppl 2:37-40.
14. Jarecki HJ. Combined amitriptyline and phenerzine poisoning. *Am J Psychiatry* 1963;120:189.
15. Spiker DG, Pugh DD. Combining tricyclic and monoamine oxidase inhibitor antidepressants. *Arch Gen Psychiatry* 1976;33(7):828-30.
16. Ananth J, Luchins D. A review of combined tricyclic and MAOI therapy. *Compr Psychiatry* 1977;18(3):221-30.
17. Davidson JR, McLeod MN, Turnbull CD, Miller RD. A comparison of phenelzine and imipramine in depressed inpatients. *J Clin Psychiatry* 1981;42(10):395-7.
18. White K, Pistole T, Boyd JL. Combined monoamine oxidase inhibitor-tricyclic antidepressant treatment: a pilot study. *Am J Psychiatry* 1980;137:1422-5.
19. Berlanga C, Ortega-Soto HA. A 3-year follow-up of a group of treatment-resistant depressed patients with aMAOI/tricyclic combination. *J Affect Disord* 1995;34(3):187-92.
20. O'Brien S, McKeon P, O'Regan M. The efficacy and tolerability of combined antidepressant treatment in different depressive subgroup. *Br J Psychiatry* 1993;162:363-8.
21. Razani J, White KL, White J, et al. The safety and efficacy of combined amitriptyline and tranylcipromine antidepressant treatment. *Arch Gen Psychiatry* 1983;40:657-61.
22. Young JPR, Lader MH, Hughes WC. Controlled and trial of trimipramine, monoamine oxidase inhibitors and combined treatment in depressed outpatients. *Br Med J* 1979;2:1315-7.
23. Schuckit M, Robins E, Feighner J. Tricyclic antidepressants and monoamine oxidase inhibitors. *Arch Gen Psychiatry* 1971;24(6):509-14.
24. Sethna ER. A study of refractory cases of depressive illnesses and their response to combined antidepressant treatment. *Br J Psychiatry* 1974;124(0):265-72.
25. Snowdon J, Braithwaite R. Letter: Combined antidepressant medication. *Br J Psychiatry* 1974;125:610-1.
26. Riise IS, Holm P. Concomitant isocarboxazid/mianserin treatment of major depressive disorder. *J Affect Disord* 1984;6(2):175-9.
27. Schmauss M, Laakmann G, Dieterle D. Effects of alpha 2-receptor blockade in addition to tricyclic antidepressants in therapy-resistant depression. *J Clin Psychopharmacol* 1988;8(2):108-11.
28. Feighner JP, Boyer WF, Tyler DL, Neborsky RJ. Adverse consequences of fluoxetine-MAOI combination therapy. *J Clin Psychiatry* 1990;51(6):222-5.
29. Joffe RT, Bakish D. Combined SSRI-moclobemide treatment of psychiatric illness. *J Clin Psychiatry* 1994;55(1):24-5.
30. Dingemans J. An update of recent moclobemide interaction data. *Int Clin Psychopharmacol* 1993;7(3-4):167-80.
31. Neuvonen PJ, Pohjola-Sintonen S, Tacke U, Vuori E. Five fatal cases of serotonin syndrome after moclobemide-citalopram or moclobemide-clomipramine overdoses. *Lancet* 1993;342(8884):1419.
32. Bakish D, Hooper CL, West DL, et al. Moclobemide and specific serotonin reuptake inhibitor combination treatment of resistant anxiety and depressive disorders. *Human Psychopharmacol* 1995;10:105-9.
33. Amrein R, Guntert TW, Dingemans J, Lorscheid T, Stabl M, Schmid-Burgk W. Interactions of moclobemide with concomitantly administered medication: evidence from pharmacological and clinical studies. *Psychopharmacology (Berl)* 1992;106 Suppl:S24-31.
34. König F, Wolfersdorf M, Loble M, Wossner S, Hauger B. Trimipramine and maprotiline plasma levels during combined treatment with moclobemide in therapy-resistant depression. *Pharmacopsychiatry* 1997;30(4):125-7.
35. Hawley CJ, Quick SJ, Ratnam S, Pattinson HA, McPhee S. Safety and tolerability of combined treatment with moclobemide and SSRIs: a systematic study of 50 patients. *Int Clin Psychopharmacol* 1996;11(3):187-91.
36. Rizzitelli F, Spina A. Imipramine-desipramine association in depressive syndromes: EEG study during spontaneous sleep. *Acta Neurol (Napoli)* 1973;28(5):580-7.
37. Spina A. The association of imipramine and desipramine in the treatment of depressions. *Acta Neurol (Napoli)* 1971;26(4):490-5.
38. Kielholz P. Treatment for therapy-resistant depression. *Psychopathology* 1986;19 Suppl 2:194-200.
39. Klysner R, Geisler A. Rapid downregulation of cerebral B-adrenoreceptors by combined treatment with imipramine and mianserin. En: Jay D, editor. *Advances in neuropsychiatry and psychopharmacology: refractory depression*. New York: Raven Press; 1991;109-13.
40. Lafont-Lapez L, Lauzel JP, Cousin R, et al. Étude de la potentialisation de deux antidépresseurs entre eux. *Inform Psychiatr* 1986;62:1145-58.
41. Lauritzen L, Clemmesen L, Klysner R, Loldrup D, Lunde M, Schaumburg E, et al. Combined treatment with imipramine and mianserin. A controlled pilot study. *Pharmacopsychiatry* 1992;25(4):182-6.
42. Lauritzen L, Bendsen BB, Vilmar T, Bendsen EB, Lunde M, Bech P. Post-stroke depression: combined treatment with imipramine or desipramine and mianserin. A controlled clinical study. *Psychopharmacology (Berl)* 1994;114(1):119-22.
43. Medhus A, Heskestad S, Tjemsland L. Mianserin added to tricyclic antidepressant in depressed patients not responding to a tricyclic antidepressant alone. A randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Nor J Psychiatry* 1994;48/5:355-8.
44. Bondolfi G, Chautems C, Rochat B, Bertschy G, Baumann P. Non-response to citalopram in depressive patients: pharmacokinetic and clinical consequences of a fluvoxamine augmentation. *Psychopharmacology* 1996;128(4):421-5.
45. Vaughan DA. Interaction of fluoxetine with tricyclic antidepressants. *Am J Psychiatry* 1988;145(11):1478.

46. Weilburg JB, Rosenbaum JF, Biederman J, Sachs GS, Pollack MH, Kelly K. Fluoxetine added to non-MAOI antidepressants converts nonresponders to responders: a preliminary report. *J Clin Psychiatry* 1989;50(12):447-9.
47. Nelson JC, Mazure CM, Bowers MB Jr, Jatlow PI. A preliminary, open study of the combination of fluoxetine and desipramine for rapid treatment of major depression. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48(4):303-7.
48. Seth R, Jennings AL, Bindman J, Phillips J, Bergmann K. Combination treatment with noradrenalin and serotonin reuptake inhibitors in resistant depression. *Br J Psychiatry* 1992;161:562-5.
49. Fava M, Rosenbaum JF, McGrath PJ, Stewart JW, Amsterdam JD, Quitkin FM. Lithium and tricyclic augmentation of fluoxetine treatment for resistant major depression: a double-blind, controlled study. *Am J Psychiatry* 1994;151(9):1372-4.
50. Vandel S, Bertschy G, Baumann P, Bouquet S, Bonin B, Francois T, et al. Fluvoxamine and fluoxetine: interaction studies with amitriptyline, clomipramine and neuroleptics in phenotyped patients. *Pharmacol Res* 1995;31(6):347-53.
51. Preskorn SH, Beber JH, Faul JC, Hirschfeld RM. Serious adverse effects of combining fluoxetine and tricyclic antidepressants. *Am J Psychiatry* 1990;147(4):532.
52. 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(8):338-43.
53. Taylor D. Selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants in combination. Interactions and therapeutic uses. *Br J Psychiatry* 1995;167(5):575-80.
54. Harkin A, Kelly JP, McNamara M, Connor TJ, Dredge K, Redmond A, et al. Activity and onset of action of reboxetine and effect of combination with sertraline in an animal model of depression. *Eur J Pharmacol* 1999;364(2-3):123-32.
55. Gorman JM. Mirtazapine: clinical overview. *J Clin Psychiatry* 1999;60 Suppl 17:9-13; discussion 46-8.
56. Carpenter LL, Jovic Z, Hall JM, Rasmussen SA, Price LH. Mirtazapine augmentation in the treatment of refractory depression. *J Clin Psychiatry* 1999;60(1):45-9.
57. Bruijn JA, Moleman P, Mulder PG, van den Broek WW. Comparison of 2 treatment strategies for depressed inpatients: imipramine and lithium addition or mirtazapine and lithium addition. *J Clin Psychiatry* 1998;59(12):657-63.
58. Soutullo CA, McElroy SL, Keck PE Jr. Hypomania associated with mirtazapine augmentation of sertraline. *J Clin Psychiatry* 1998;59(6):320.
59. Zedkova L, Coupland NJ. Hypertension during coprescription of mirtazapine and low-dose amitriptyline. En: Can J, Bakish D, Hooper CL, West DL, et al. editores. Moclobemide and specific serotonin reuptake inhibitor combination treatment of resistant anxiety and depressive disorders. *Human Psychopharmacol* 1995;10:105-9.
60. Thase ME, Howland RH, Friedman ES. Treating antidepressant nonresponders with augmentation strategies: An overview. *J Clin Psychiatry* 1998;59(Suppl 5):5-12.
61. Nelson JC. Augmentation strategies in depression 2000. *J Clin Psychiatry* 2000;61(Suppl 2):13-9.
62. Fava M. Augmentation and combination strategies in treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 2001;62(Suppl 18):4-11.