

Combinación de antidepresivos vs. aumentación con antipsicóticos atípicos tras no lograr la remisión en la depresión unipolar

Combination of antidepressants vs. augmentation with atypical antipsychotics upon failure to achieve remission in unipolar depression

Rodolfo Philippi¹, Rodrigo Correa²

ABSTRACT

Introduction: achieving functional recovery as quickly as possible in the treatment of unipolar depression is a challenge that clinical practice must try to meet nowadays, since any delay in accomplishing remission of the symptoms is predictive of a larger number of recurrences and higher morbidity and mortality rates. In this topical review we aim to guide clinicians in their choice to augment with atypical antipsychotics or to combine the baseline drug with a second antidepressant, after the dose of the antidepressant initially selected has been optimized and/or the antidepressant has been changed, not achieving remission, or resulting only in a partial response after sufficient time at an appropriate dose. These decisions arise frequently in everyday clinical practice. **Methodology:** a systematic search in PubMed was performed under several key combinations of words, resulting in 230 reports. After applying inclusion criteria and based in title and abstract, the final number of reports selected for full revision were 113. Two main questions were answered based on these studies: 1) Is there evidence to clearly recommend combination of antidepressants vs. augmentation with antipsychotics (and the correct moment to do it) in non-responsive unipolar depression, once optimization or switching strategies have failed to obtain remission? and 2) Is it possible to identify some clinical features to guide the decision of combination of antidepressants vs. augmentation with antipsychotic agents? **Results:** According to our analysis, there is no data available to select one strategy from another in a clear-cut manner. Nevertheless, we suggest favoring a combination or augmentation strategy, based in a “treating to target” approach to profile the patient, considering one or two predominant clinical features that remain active as part of a major depression with partial response. Proper analysis of the symptomatic domains present, a critical view of current clinical guidelines and preferred options, considering hidden bipolarity as one of the main differential diagnoses and adopting an energetic but lucid attitude at this stage of treatment are, in our view, fundamental for achieving ad integrum patient recovery.

Key words: unipolar depression, augmentation, combination, atypical antipsychotics.

Rev. Chil Neuro-Psiquiat 2022; 60 (3); 337-354

Recibido: 21-02-2022

Aceptado: 27-07-2022

¹ Psiquiatra. Máster en Bioética y Filosofía. Director de la Sociedad Médica PSIFAM, Profesor Asistente de la Universidad Diego Portales, Santiago, Chile. Profesor titular del Instituto de Psicofarmacología Aplicada (IPSA)

² Psiquiatra. Fellowship in Psychopharmacology and Mood Disorders UCSD, U.S.A. Jefe de la Unidad de Salud Mental, Clínica Santa María, Santiago, Chile. Profesor Asistente en Universidad de Santiago, Universidad Mayor y Universidad del Desarrollo, Chile. Director del Instituto de Psicofarmacología Aplicada (IPSA)

INTRODUCCIÓN

El riesgo informado de recaída temprana y recurrencia si persisten los síntomas depresivos residuales puede llegar al 76% en el caso de recaída temprana en pacientes con síntomas residuales v/s 25% de probabilidad de este resultado en pacientes que alcanzan la remisión completa. Esto es obvio en la práctica clínica diaria, pero también se ha cuantificado en estudios naturalistas controlados.⁽¹⁾

La presión por lograr una remisión temprana con estrategias de optimización temprana de la dosis del antidepresivo seleccionado y/o cambio a otro antidepresivo de la misma u otra clase, es una controversia clínica que ha sido revisada y comentada previamente⁽²⁾. Sin embargo, incluso asumiendo un

abordaje secuencial clínicamente guiado utilizando estas dos estrategias con dosis y tiempos adecuados, se estima que alrededor del 50% de los pacientes no alcanzarán la remisión⁽³⁾. Dado que hay muchas formas diferentes de definir la remisión, nuestra perspectiva es que debe considerarse como un período de tiempo relativamente breve (unas pocas semanas) durante el cual el paciente tiene solo síntomas mínimos. Por lo tanto, la remisión completa podría operacionalizarse como una puntuación de ≤ 7 en la escala de calificación de depresión de Hamilton (HAM-D) de 17 ítems.⁽⁴⁾

El procedimiento general de los médicos se resume en la **Figura 1**. Este diagrama está tomado y basado en los trabajos de Shelton et al., Thase y Rush, McIntyre et al. y Ros et al.^(5,6,7,8)

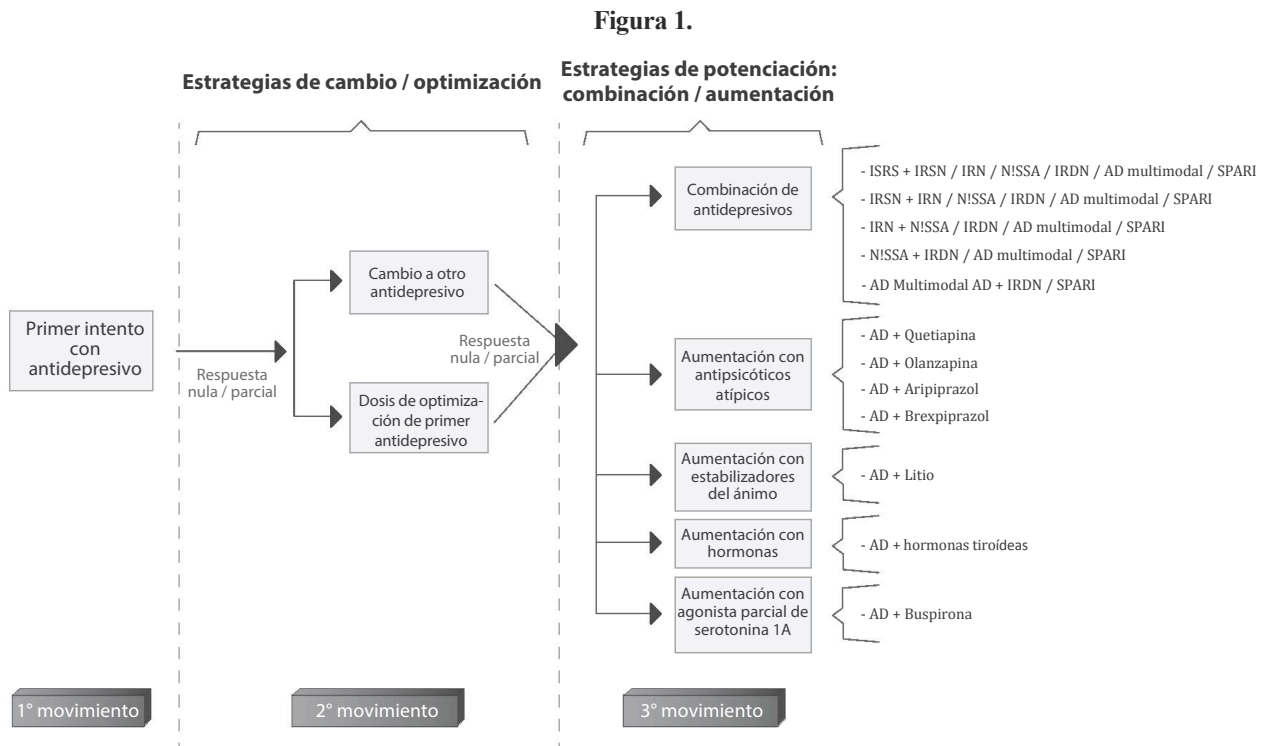


Figura 1. Enfoque usado comúnmente en caso de respuesta parcial o nula después de un primer intento con monoterapia antidepresiva.

ISRS: inhibidor selectivo de recaptación de serotonina, **IRSN:** inhibidor dual de recaptación de serotonina y noradrenalina, **NaSSA:** agente noradrenérgico y serotoninérgico específico, **IRDN:** inhibidor de recaptación de noradrenalina y dopamina, **SPARI:** agonista parcial de recaptación de serotonina, **IRN:** inhibidor selectivo de recaptación de noradrenalina, **AD:** antidepresivo.

Los **IMAOs** (inhibidores de monoaminaoxidasa) y los **antidepresivos tricíclicos** fueron omitidos intencionalmente, debido al riesgo potencial de usarlos en un tercer movimiento y la recomendación de usar IMAOs en la etapa IV del sistema de clasificación por estadios de la depresión resistente al tratamiento publicado por Thase, M.E. y Rush, A.J. en 1997.

Si no se logra la remisión después de probar una estrategia de optimización de dosis o cambiar a otro antidepresivo durante el tiempo suficiente a una dosis adecuada, hay varias alternativas disponibles para el clínico. La evidencia no es clara en cuanto a si el mejor plan es combinar dos antidepresivos de diferentes clases o aumentar con una molécula no clasificada como antidepresivo. No obstante, el correcto perfilado de los diferentes subgrupos sintomáticos de pacientes, en base a lo que se conoce como “estrategia de tratamiento dirigido a dianas”, permite tomar mejores decisiones entre las alternativas anteriormente mencionadas.

Las estrategias de combinación más utilizadas son los ISRS y/o duales como antidepresivos de base, asociados a IRND (Inhibidores de la recaptura de Noradrenalina y de Dopamina), NaSSAs (Antidepresivos Noradrenérgicos y Serotoninérgicos específicos) o IRN (Inhibidores de la recaptura Noradrenalina) como adyuvantes de acción sinérgica.

Entre las estrategias de aumento, el carbonato de litio y las hormonas tiroideas en pacientes unipolares que no han logrado la remisión son dos enfoques ampliamente utilizados que no han producido resultados clínicos sólidos. El carbonato de litio ha sido muy estudiado como potenciador de los ISRS, los tricíclicos y los IMAO, sin embargo, aún no se ha demostrado su eficacia en asociación con antidepresivos duales o mirtazapina⁽⁹⁾. En el caso del litio, la posterior evidencia de su papel como fármaco con efectos antisuicidales, independientemente de su efecto sobre los síntomas depresivos, ha hecho de esta fármaco una estrategia de potenciación de excelente valor heurístico no solo para pacientes con riesgo suicida, sino también para aquellos con episodios melancólicos repetitivos^(10,11,12), o que presenten un trastorno afectivo bipolar o fuerte sospecha de este padecimiento en lo que se ha dado en llamar bipolaridad “oculta”⁽¹³⁾. Esta última situación, en la que un paciente es erróneamente diagnosticado como unipolar y frecuentemente presenta resistencia a los

antidepresivos, fue propuesta teóricamente por nuestro grupo en 2010 y luego fue demostrada empíricamente en un excelente trabajo publicado por Cheng-Ta Li *et al.* en 2012^(14,15). Sin embargo, la principal dificultad con el uso de litio como aumentación está relacionada con sus efectos secundarios, especialmente su efecto potencial sobre las funciones renal y tiroidea, la inducción de temblor de manos con el movimiento voluntario (es decir, temblor de acción) y menos frecuente, pero efectos potencialmente graves sobre el equilibrio hidroelectrolítico, especialmente la inducción de hiponatremia. Existe cierta evidencia que respalda el uso de hormonas tiroideas como aumentación, particularmente en casos con hipotiroidismo clínico o hipotiroidismo subclínico asociado con anticuerpos antitiroideos altos. La evidencia es menos sólida que la reportada para las sales de litio, especialmente cuando se usan megadosis de hormona tiroidea.⁽¹⁶⁾

El uso de antipsicóticos atípicos con efecto agonista parcial de 5HT1A o una combinación de antidepresivos son las alternativas más recientes para el manejo de estos pacientes, con evidencia interesante que respalda su uso.

MATERIALES Y MÉTODO

Para seleccionar los trabajos en los que se basa nuestra revisión, ambos autores realizaron una revisión de la literatura utilizando PubMed y buscando las siguientes combinaciones de palabras: “depresión y remisión”, “depresión y respuesta”, “combinación de antidepresivos” y “aumento de antipsicóticos” en inglés. En este punto, se utilizó la siguiente cadena de búsqueda: depression[Title/Abstract] AND (augmentation[Title/Abstract]) AND (antidepressant[Title/Abstract]) AND (combination [Title/Abstract]).

La búsqueda involucró todos los artículos en inglés, incluidos: ensayos controlados aleatorios (RCT), metanálisis, artículos de revisión, informes abiertos, estudios de seguimiento longitudinal, revisiones exhaustivas e informes de casos. Se

incluyeron artículos adicionales después de revisar las referencias de los artículos seleccionados.

Criterios de inclusión

Con base en el título y el resumen, ambos autores seleccionaron los informes que se sometieron a una revisión completa. Los criterios de inclusión utilizados para elegir los informes seleccionados fueron:

- 1) Estudios publicados en revistas revisadas por pares.
- 2) Diagnóstico de depresión con respuesta parcial o nula a un agente antidepresivo de primera línea.
- 3) Estudios que incluyan cualquier combinación de dos antidepresivos o el uso de cualquier antipsicótico atípico como estrategia de potenciación para mejorar la respuesta antidepresiva.
- 4) Se informaron las tasas de respuesta o remisión.

RESULTADOS

Aplicando la cadena de búsqueda ya mencionada, se obtuvieron 230 informes desde 1986 hasta abril de 2021. De estos informes, y en base a los criterios de inclusión, se seleccionaron 86 estudios para su revisión completa. Finalmente, y tras incluir artículos a partir de referencias cruzadas, el número total de informes revisados a texto completo fue de 113.

Aunque buscamos sistemáticamente los artículos que finalmente incluimos en esta revisión temática, no tabulamos cada uno de ellos en detalle. Básicamente, hicimos un resumen de cada informe seleccionado para tener una perspectiva integral como marco teórico fundamental para nuestro trabajo.

Con la información obtenida, los autores intentamos responder a las siguientes preguntas:

- 1) ¿Existe evidencia para recomendar claramente la combinación de antidepresivos vs potenciación con antipsicóticos (y el momento adecuado para hacerlo) en la depresión unipolar que no responde,

una vez que las estrategias de optimización o cambio no han logrado la remisión?

- 2) ¿Es posible identificar algunas características clínicas para guiar la decisión de combinación de antidepresivos versus potenciación con agentes antipsicóticos?

Combinación de antidepresivos vs aumentación con antipsicóticos atípicos en la depresión unipolar sin respuesta: ¿qué opción elegir?

Como se indicó anteriormente, la combinación de antidepresivos de diferentes clases con acción sinérgica es una estrategia común en la práctica clínica después de haber realizado la optimización de dosis o el cambio. Este tratamiento busca reclutar líneas no incorporadas de neurotransmisión, evitar efectos secundarios o aliviar síntomas diana específicos; sin embargo, plantea la pregunta central en el tratamiento de episodios donde no se logra la remisión, que resume gran parte de la discusión psicofarmacológica de los últimos veinte años: ¿dos o más mecanismos de acción favorecen mejor que uno la remisión de un episodio depresivo?

La estrategia de combinación sugirió una mayor remisión en tres estudios abiertos^(17,18,19) y dos doble ciego^(20,21), un ensayo aleatorio fue equívoco⁽²²⁾ y un estudio aleatorio pero no ciego no diferenció la combinación de antidepresivos de la monoterapia.⁽²³⁾

Una de las primeras respuestas indirectas a esta pregunta fue ofrecida por el ampliamente conocido estudio STAR*D, que revisó las tasas de remisión obtenidas con tres intentos farmacológicos seguidos después de no lograr la remisión con el tratamiento inicial de ISRS. La principal conclusión de este estudio fue que las tasas de remisión disminuyeron con los sucesivos regímenes de tratamiento; de hecho, la remisión en el primer intento fue del 37%, y cuatro intentos terapéuticos secuenciales (número total de intentos de protocolo) aumentaron el logro de la remisión al 67%⁽²⁴⁾. A pesar de

estos resultados iniciales, vale la pena señalar que STAR*D no fue diseñado para determinar si el reclutamiento de un mayor número de mecanismos de acción se asoció con mayores tasas de respuesta y remisión; su objetivo era, más bien, obtener una visión panorámica de lo que se puede lograr mediante el uso clínicamente guiado de esquemas secuenciales para tratar un episodio depresivo. Aunque es posible que la falta de respuestas antidepressivas mejoradas después de las rondas de tratamiento exitosas pueda deberse a la incapacidad de reclutar mecanismos neurofarmacológicos adicionales, esta hipótesis parece ser poco probable y bastante parsimoniosamente explicada por la selección de pacientes resistentes en la población, en la que los pacientes cada vez más refractarios quedan dentro de la muestra del estudio a medida que avanzan las rondas de ensayo. Por lo tanto, el diseño de STAR*D no permite responder a la pregunta, ya que propone en todos los casos un tratamiento inicial con un ISRS; esto hace imposible extraer cualquier conclusión sobre las respuestas o remisiones obtenidas con las estrategias posteriores, debido a que los pacientes seleccionados tenían probablemente mayor resistencia.

Para responder adecuadamente a la pregunta propuesta, el mismo grupo de estudio, dirigido por John Rush, diseñó el estudio CO-MED, que comenzó a ejecutarse en 2008. Incluyó a 665 pacientes con depresión recurrente o crónica, divididos desde el inicio entre los diferentes brazos del estudio que compararon la respuesta/remisión entre: escitalopram más un placebo (brazo que representa un mecanismo de acción único) vs. bupropión más escitalopram vs mirtazapina más venlafaxina (brazo que representa la acción sinérgica de dos o más mecanismos de acción). El espíritu del estudio fue probar los tratamientos en pacientes ambulatorios y utilizar las dosis más altas posibles en los brazos que representan la acción sinérgica de los antidepressivos de diferentes clases. El resultado, contrariamente a toda expectativa, mostró en el seguimiento durante 12 semanas y 7 meses que no se obtuvieron diferencias

significativas en la respuesta o remisión entre ninguno de los tres grupos, y que la combinación de mirtazapina más venlafaxina presentó las tasas más altas de efectos secundarios^(25,26). El análisis posterior trató de mostrar que, en el subgrupo de pacientes más graves, o aquellos con depresión melancólica, sería posible identificar diferencias significativas entre los diferentes brazos del estudio. El resultado nuevamente desafió la lógica: no se mostraron diferencias significativas entre los grupos.⁽²⁷⁾

Estos resultados fueron inicialmente desalentadores para muchos psicofarmacólogos que esperaban ansiosamente la corroboración científica de sus observaciones empíricas. Los análisis posteriores contextualizaron estos resultados de lo que podría considerarse un error de tipo II en el estudio CO-MED, es decir, la muestra era demasiado pequeña para probar las diferencias entre los grupos. Además, el análisis de la dosis por fármaco muestra que no se aplicaron dosis altas como había sido la intención cuando se diseñó el estudio. Hubo otros problemas con el diseño, por ejemplo, que los investigadores no estaban cegados en cuanto al tratamiento dado.

Por el contrario, el grupo de estudio dirigido por Pierre Blier pudo demostrar, en un estudio con 105 pacientes, las ventajas de las combinaciones sinérgicas de diferentes mecanismos de acción. Este estudio comparó los siguientes brazos del estudio: fluoxetina en monoterapia versus mirtazapina más venlafaxina versus mirtazapina más bupropión versus mirtazapina más fluoxetina. Los porcentajes de remisión fueron significativamente más altos para las tres estrategias de combinación que para la fluoxetina en monoterapia, con tasas de remisión del 25%, 52%, 58% y 46% respectivamente para cada uno de los brazos del estudio⁽²⁸⁾. Hay muchos ejemplos en la literatura en los que incluso una combinación simple como el bupropión asociado con escitalopram fue más efectiva que cualquiera de los fármacos en monoterapia después de 12 semanas de seguimiento⁽²⁹⁾. Por el contrario, un estudio bien diseñado por Stewart et al. que

comparó el resultado terapéutico obtenido en 245 pacientes con depresión unipolar que fueron asignados al azar a un tratamiento doble ciego con bupropión o escitalopram o la combinación dosificada a un máximo de bupropión 450 mg y / o escitalopram 40 mg durante 12 semanas, no pudo demostrar que la terapia combinada superó a ambas monoterapias en el momento de la remisión o la tasa de remisión.⁽³⁰⁾

Por lo tanto, los ensayos de tamaño mediano y los informes de casos múltiples sugieren que hay beneficios de la combinación de antidepresivos, pero el pequeño número de pacientes en cada estudio impide cualquier conclusión definitiva⁽³¹⁾. El único metanálisis que se encontró fue publicado por Lam et al. y analizó 27 ensayos con 667 pacientes que no respondieron adecuadamente a la monoterapia⁽³²⁾. Esta revisión se centró en la depresión resistente al tratamiento e informó una tasa de respuesta del 62% con la combinación de antidepresivos. Sus principales limitaciones son el pequeño número de ensayos controlados aleatorios que se incluyeron y la variabilidad en las definiciones de depresión resistente al tratamiento y respuesta al tratamiento.

Además, el uso de venlafaxina más mirtazapina, una de las combinaciones más utilizadas en la práctica clínica para pacientes no respondedores o resistentes al tratamiento, tiene algunos datos interesantes para apoyar su uso. En un estudio con 32 pacientes con enfermedad depresiva persistente, la tasa de respuesta de esta combinación fue del 44% y el 56% en las semanas 4 y 5, respectivamente⁽³³⁾. Otro estudio informó una tasa de respuesta del 82% y una tasa de remisión del 27% en una cohorte de 22 pacientes con depresión resistente al tratamiento tratados con venlafaxina más mirtazapina durante ocho semanas⁽³⁴⁾. Finalmente, un subanálisis de STAR*D que comparó la efectividad y tolerabilidad de la monoterapia con trancilcipromina con venlafaxina más mirtazapina en 109 pacientes que no respondieron adecuadamente a tres ensayos antidepresivos previos. Este análisis es importante desde una perspectiva clínica, ya

que los inhibidores de la monoaminoxidasa se describen clásicamente como agentes antidepresivos de tres mono-mono-aminérgicos, con un mecanismo teóricamente de alta potencia. Las tasas de remisión informaron donde fueron modestas y no significativamente diferentes, 6,9% para la terapia combinada y 13,7% en el grupo de trancilcipromina.^(35,36)

La posibilidad de combinar antidepresivos con acción sinérgica es evaluada por el clínico no solo en ausencia de remisión, sino también para controlar los síntomas target residuales que perjudican la calidad de vida del paciente y han demostrado ser fuertes predictores de recaída. Por lo tanto, los síntomas como el insomnio, la falta de apetito y la pérdida de peso, y la disfunción sexual primaria o secundaria cuando se tratan con antidepresivos, son generalmente objetivos farmacológicos que pueden abordarse con una estrategia de combinación. Aunque lo ideal es estratificar al paciente desde el principio en función de los síntomas más relevantes, tratando de evitar la polifarmacia, en ocasiones el clínico desea conservar la respuesta conseguida con el antidepresivo primario y utilizar un segundo fármaco para conseguir la remisión completa o el alivio de algún síntoma concreto. Hay dos ejemplos clásicos de esto. Uno es el uso de bupropión que, como inhibidor de la recaptación de noradrenalina y dopamina utilizado habitualmente para tratar la depresión y para dejar de fumar, podría ser útil para revertir el efecto pernicioso de los ISRS en la sexualidad o para mejorar la astenia o la hipersomnia diurna⁽³⁷⁾; sin embargo, siempre hay que estar pendiente del posible aumento de las crisis de ansiedad en pacientes de este tipo, ya que este antidepresivo tiene un perfil activador⁽³⁸⁾. El otro ejemplo clásico es el uso de mirtazapina en combinación en pacientes con pérdida de peso y dificultad para conciliar el sueño, donde sin duda es una indicación virtuosa con buenas tasas de remisión en combinación con ISRS^(39,40); o bien en escenarios médicos complejos, como pacientes con cáncer.⁽⁴¹⁾

Además, el estudio CO-MED reveló una mayor

tasa de efectos secundarios cuando se combinaron antidepresivos, con el objetivo de lograr efectos sinérgicos, lo que a menudo resultó en abandonos del protocolo, produciendo resultados clínicos a medio plazo bastante desfavorables, además de complicaciones potencialmente mortales como el síndrome serotoninérgico. En particular, la combinación de un ISRS con venlafaxina dio lugar a efectos adversos frecuentes en ausencia de un perfil clínico mejorado.⁽⁴²⁾

Por lo tanto, una combinación siempre será una buena alternativa para los pacientes que no han logrado la remisión pero que han presentado una respuesta como se define clásicamente (más del 50% de reducción de los síntomas en comparación con la línea de base) después de un cambio inicial o una optimización temprana del antidepresivo basal.

Para pacientes resistentes o severamente recurrentes, algunos clínicos proponen estrategias de combinación desde el principio, pero esta práctica es más apropiada para un experto en psicofarmacología, o en entornos de alta complejidad clínica. Se debe desalentar el uso de un segundo antidepresivo para mitigar un efecto secundario de una elección de primera línea, en favor de alternativas más seguras como el fraccionamiento de la dosis, la reducción de la dosis total, el cambio a un antidepresivo con menos efectos secundarios o la adición temporal de medicamentos específicamente dirigidos al manejo de los efectos adversos individuales (por ejemplo, bloqueadores β para la acatisia, benzodiazepinas para la ansiedad o medicamentos Z para el insomnio, entre otros). En este punto, es importante dejar claro que el objetivo de usar antidepresivos de manera sinérgica es aumentar las posibilidades de remisión, en lugar de tratar exclusivamente los efectos secundarios.

AUMENTACIÓN CON ANTIPSICÓTICOS

Desde 2001 se han publicado una serie de estudios sobre el aumento con antipsicóticos

atípicos, tales como: olanzapina, quetiapina, aripiprazol y brexpiprazol. Aunque esta estrategia fue descrita por primera vez por Cohen en 1958 en una cohorte de 29 pacientes con depresión psicótica, la aparición de numerosos ensayos controlados aleatorios (ECA) doble ciego y la posterior aprobación de estos medicamentos por parte de la FDA como moléculas de aumento en asociación con antidepresivos en la depresión no sensible han llevado a un aumento explosivo en la prescripción de estos medicamentos en diferentes partes del mundo.⁽⁴³⁾

Una revisión sistemática y un metanálisis de red publicados en 2015 evaluaron la efectividad comparativa de los agentes de aumento en pacientes con respuesta parcial a los antidepresivos, encontrando que las eficacias medidas por el odds ratio fueron: quetiapina (1,92), aripiprazol (1,85), hormona tiroidea (1,84) y litio (1,56), todos significativamente más efectivos que el placebo. El mismo estudio informó que la quetiapina, la olanzapina, el aripiprazol y el litio presentaron tasas de efectos adversos significativamente más altas que el placebo.⁽⁴³⁾

Actualmente se cree que el efecto terapéutico específico de los antipsicóticos atípicos se explica mecánicamente por sus acciones específicas sobre los subtipos de receptores serotoninérgicos, así como por las interacciones con los sistemas noradrenérgico y dopaminérgico. Por ejemplo, el agonismo del receptor 5HT1A se relaciona con efectos procognitivos y antianérgicos, mientras que el antagonismo 5HT2C se asocia con efectos ansiolíticos y antidepresivos en modelos animales; además, 5HT2A estaría involucrado en la regulación del sueño y el funcionamiento cognitivo. En conjunto, estos efectos psicofarmacológicos mejoran los niveles prefrontales de dopamina, y en el caso de 5HT2 han llevado a clasificar esta clase de antipsicóticos como atípicos⁽⁴⁵⁻⁴⁸⁾. Es importante destacar que existe evidencia emergente de la participación de los receptores serotoninérgicos en la modulación de las actividades del sistema glutamatérgico y

muscarínico cuyas implicaciones clínicas aún no se han determinado.⁽⁴⁹⁻⁵¹⁾

Las terapias antipsicóticas adyuvantes se han evaluado a fondo en varios ensayos controlados con placebo⁽⁵²⁻⁵⁴⁾. Entre los resultados más alentadores, se encuentran los descritos por Bauer et al. Uno de estos estudios consistió en un diseño prospectivo, doble ciego, aleatorizado, con grupos paralelos controlados con placebo. El grupo de estudio estuvo formado por pacientes que no respondieron al tratamiento antidepresivo previo con las siguientes moléculas: amitriptilina, bupropión, duloxetina, citalopram, fluoxetina, paroxetina, sertralina y venlafaxina, todos en monoterapia durante al menos 6 semanas, con dosis optimizadas. Los pacientes fueron seguidos después de seis semanas utilizando la escala MADRS (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale), y luego incluidos en la siguiente aleatorización: Brazo 1: quetiapina XR 150; Brazo 2: quetiapina XR 300; Brazo 3: placebo asociado al antidepresivo basal. Los resultados informaron mejoras significativas, para ambas dosis de quetiapina cuando se contrastaron con placebo. No se encontraron diferencias significativas en las tasas de respuesta y remisión entre las dos dosis fijas de quetiapina. Desde un punto de vista metodológico, hay dos puntos de interés: 1) las cargas de quetiapina fueron rápidas con 2 días de carga a 50 mg para alcanzar los 150 mg al tercer día; y en la dosis más alta, 300 mg en el quinto día y 2) la formulación XR presentó un camino medio que permitió reclutar receptores de noradrenalina estables y al mismo tiempo evitó la somnolencia matutina debido a la quetiapina de liberación rápida tomada en dos dosis. Bauer informó no solo las diferencias con el placebo, sino también las diferencias en las subescalas de MADRS, informando mejoras significativas no solo en el sueño, que a menudo se ha pensado que es el papel de los antipsicóticos en dosis bajas en el aumento, sino también cambios en las siguientes variables: tensión interna, tristeza, anhedonia, pensamientos suicidas y cognición.⁽⁵⁵⁾

En contraste con los resultados de Bauer et al., una revisión sistemática reciente de estudios aleatorizados, controlados y doble ciego entre 2010-18, que incluyó un total de 3466 pacientes, encontró que siete de los ocho estudios identificados fueron financiados directamente por la industria farmacéutica. Otra conclusión importante fue que había una gama demasiado amplia de criterios para definir la depresión no respondedora; así como diferencias discretas en las puntuaciones de la escala MADRS, revelando una disminución de las puntuaciones totales (2,2 a 3,5 puntos) para la combinación de un antidepresivo con un antipsicótico atípico. De los ocho estudios revisados, solo el informe de Bauer encontró mejoras en otros síntomas neuropsiquiátricos además de la calidad del sueño o la rumia; mientras que los siete estudios restantes no pudieron demostrar una mejoría significativa en los síntomas depresivos; en consecuencia, este metanálisis sugiere un efecto pequeño pero significativo en este grupo de fármacos, haciendo hincapié en la necesidad de estudios de seguimiento a largo plazo.⁽⁵⁶⁾

Es probable que la heterogeneidad de los pacientes sea responsable de la incapacidad de correlacionar estos datos con las observaciones en la práctica clínica. Esto es especialmente cierto para los pacientes que sufren insomnio, rumiaciones, estructuras de personalidad más frágiles, depresión irritable y cognición alterada, en lo que parece ser el perfil sintomático de los pacientes que más se benefician de la mejora con antipsicóticos atípicos cuando el antidepresivo base se ha optimizado.

Uno de los últimos estudios sobre la terapia de aumento con un antipsicótico atípico es el informe VAST-D. En este ensayo clínico aleatorizado de 12 semanas en una población predominantemente masculina (N = 1522) con depresión unipolar, que no respondía a un primer tratamiento antidepresivo (ISRS, IRSN o mirtazapina); se diseñaron tres posibles estrategias para la decisión de “el siguiente paso”: a) cambiar a bupropión, b) combinar el primer antidepresivo con bupropión y c) aumento

del primer antidepresivo con aripiprazol. El grupo de aumento aripiprazol no fue significativamente mejor que la combinación del primer antidepresivo con bupropión en cuanto a las tasas de remisión. Sin embargo, la tasa de respuesta fue significativamente mayor para el grupo de aumento aripiprazol en comparación con el grupo de combinación. Una limitación importante de este informe fue el grupo de estudio seleccionado (pacientes del sistema AV, predominantemente varones y con trastorno de estrés postraumático comórbido frecuente).⁽⁵⁷⁾

Uno de los últimos antipsicóticos atípicos incorporados a este grupo, que también está aprobado como estrategia de aumento, es un fármaco de diseño llamado brexpiprazol. Es un agonista parcial de D2 y 5HT1A, similar al aripiprazol, pero con diferencias importantes para uso clínico, ya que presenta menor actividad intrínseca sobre D2. La mayor actividad intrínseca sobre D2 del aripiprazol, combinada con la ausencia de mecanismos compensatorios para este efecto, hacen que, a pesar de su buena respuesta en el aumento, este fármaco pueda generar agitación, activación y acatisia en algunos pacientes⁽⁵⁸⁾. Al menos tres mecanismos de acción sobre los receptores se han asociado con la mitigación de la acatisia y los efectos extrapiramidales asociados con el bloqueo D2 en el brexpiprazol. Estos mecanismos son: 1) antagonismo 5HT2A, 2) agonismo 5HT1A y 3) antagonismo alfa 1B^(59,60). Aunque el aripiprazol presenta acción sobre estos tres receptores, su efecto sobre cada uno de ellos es más débil que el del brexpiprazol. En otras palabras, el brexpiprazol presenta mecanismos compensatorios más efectivos para reducir los efectos del bloqueo D2. Por esta razón, se reportan tasas más bajas de acatisia con brexpiprazol (9,4%) que con aripiprazol (21,2%).⁽⁵⁸⁾

Dos estudios diferentes han proporcionado evidencia de brexpiprazol como agente de aumento en dosis de 1, 2 o 3 mg por día, con una respuesta clínica superior y una remisión evaluada con MADRS cuando se combina con un antidepresivo que no había logrado remisión en ocho semanas. Las respuestas allí informadas fueron del 23,4% tras la adición de

brexpiprazol frente al 15,7% con placebo, mientras que los porcentajes de remisión fueron del 14,9% y el 9%, respectivamente. En otras palabras, el brexpiprazol en combinación con un antidepresivo mostró una eficacia equivalente en comparación con aripiprazol o quetiapina (NNT = 11); además, brexpiprazol más antidepresivo se asoció con menos acatisia (en comparación con aripiprazol) y menos somnolencia / aumento de peso (en comparación con quetiapina).⁽⁶¹⁻⁶³⁾

Respondiendo a las preguntas propuestas

Con base en los resultados obtenidos, las preguntas inicialmente enunciadas pueden ser respondidas de la siguiente manera:

Primera pregunta: ¿hay evidencia que recomiende claramente la combinación de antidepresivos frente al aumento con antipsicóticos (y el momento correcto para hacerlo) en la depresión unipolar no sensible, una vez que la optimización o el cambio de estrategias no han logrado obtener la remisión?

Según nuestro análisis, no hay datos disponibles para seleccionar una estrategia de otra de una manera clara. Sin embargo, sugerimos favorecer una estrategia de combinación o aumento, basada en un enfoque de “tratamiento a objetivo” para perfilar al paciente, considerando una o dos características clínicas predominantes que permanecen activas como parte de una depresión mayor con respuesta parcial. El momento adecuado para tomar la decisión del siguiente paso en combinar o aumentar debe ser “lo antes posible”, lo que significa que no más de seis a ocho semanas desde que se inició el primer agente antidepresivo.

Segunda pregunta: ¿es posible identificar algunas características clínicas para guiar la decisión de combinación de antidepresivos vs. aumento con agentes antipsicóticos?

Nuestra respuesta a esta pregunta es sí. En la **Tabla 1**, seleccionamos algunas características clínicas con alto valor práctico cuando el clínico

Tabla 1.

Característica clínica predominante	Combinación de dos antidepresivos	Aumentación con antipsicótico atípico
Rumiación	-	++ (casi todos los antipsicóticos atípicos podrían ser útiles para reducir las rumiaciones)
Insomnio	++ (para agentes como mirtazapina, agomelatina o trazodona)	++ (para agentes como quetiapina, olanzapina o risperidona)
Fatiga	++ (para IRSN, bupropión o reboxetina)	-
Deterioro cognitivo	++ (para IRSN y agentes multimodales como la vortioxetina)	-
Anorexia	++ (para antidepresivos que bloquean los receptores de histamina como la mirtazapina)	++ (para los agentes que bloquean el receptor de histamina 1, el receptor adrenérgico alfa 1 y el receptor muscarínico 1 como la olanzapina, quetiapina. Para los agentes que bloquean los receptores adrenérgicos Alfa 1 como la risperidona)
Posible bipolaridad "oculta"	-	++ (para agentes aprobados en la depresión bipolar como: quetiapina, olanzapina o lurasidona)
Posible Caracteropatía	-	+
Ansiedad	++ (para agentes como ISRS, IRSN o agomelatina)	++ (para agentes como quetiapina, olanzapina o risperidona. Indicación fuera de etiqueta para el tratamiento de la ansiedad resistente)
Impulsividad	+ (para ISRS en casos leves)	++ (en casos más graves)
Embotamiento o aplanamiento emocional	++ (para los agentes IRSN, agentes multimodales como la vortioxetina, agentes NDRI como el bupropión y agentes NRI como la reboxetina)	-
Disforia/irritabilidad/tensión interna	-	++
Dolor somático	++ (dependiendo del tipo de dolor somático, el uso de IRSN o TCA podría ser útil)	- Podría ser útil en algunos casos específicos, por ejemplo en el dolor cenestésicos en una depresión psicótica.
Ideación suicida	-	+ (podría ser útil en términos de reducción de la impulsividad, la disforia y la rumia asociadas al suicidio)
Características psicóticas	-	++
Disfunción sexual	++ (para agentes como bupropión, trazodona, mirtazapina, vortioxetina, agomelatina, reboxetina, moclobemida o vilazodona)	-

se enfrenta a elegir entre una combinación o una estrategia de aumento. Estas recomendaciones servirán como una guía clínica general, pero no están totalmente respaldadas en la literatura, ya que el enfoque de “tratar a la diana” representa una importante contribución clínica heurística, pero como constructo teórico, todavía está a la espera de datos sólidos basados en la evidencia que lo respalden plenamente⁽⁶⁴⁻⁶⁶⁾. Los artículos que apoyan el contenido de la tabla 1 se pueden encontrar en numerosas referencias de este artículo.⁽⁶⁷⁻⁹⁴⁾

Tabla 1. Características predominantes en el trastorno depresivo mayor que deben ser relevantes a considerar al decidir entre la combinación frente a la estrategia de aumento. (++): Fuerte recomendación clínica; (+): Recomendación clínica moderada; (-): No recomendado clínicamente; IRSN: Inhibidor de la recaptación de serotonina y norepinefrina; ISRS: Inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina; IRDN: Inhibidor de la recaptación de dopamina norepinefrina; IRN: Inhibidor selectivo de la recaptación de norepinefrina; TCA: Antidepresivo tricíclico.

En este punto, pensamos que los clínicos deben tomar decisiones con la mejor evidencia disponible, lo que en psiquiatría está lejos del nivel de evidencia que respalda las decisiones en otros campos de la medicina. Sin embargo, tenemos que dar un “paso atrás” y ver el panorama completo. La medicina sigue siendo un arte basado en decisiones que se apoyan en diferentes niveles de evidencia, pero también con importantes niveles de subjetividad. Desde un relato fenomenológico en primera persona, es simplemente sorprendente cómo los psicofarmacólogos no observan el nivel de certeza subjetiva interna que surge en el mismo momento en que prescriben un tratamiento específico. Desafortunadamente, la tradición científica occidental contemporánea tiende a oponer el conocimiento basado en la evidencia de la objetividad con la experiencia interna subjetiva, como si esta última correspondiera a una categoría inferior de conocimiento. En este punto

no estamos suscribiéndonos a ninguna forma de “pensamiento mágico” sino solo reconociendo algo que está bien comprobado por diferentes disciplinas como la teoría de la toma de decisiones, o el programa de investigación conocido como “neurofenomenología”.⁽⁶⁸⁾

Las estrategias en depresiones unipolares no respondedoras después de la optimización o el cambio a otro antidepresivo, deben considerar una combinación de antidepresivos o aumento con antipsicóticos atípicos con agonismo parcial D2/5HT1A. Estas estrategias no deben ser relegadas a su uso después de varios meses en los que no se logra la remisión, por el contrario, deben iniciarse con prontitud. Es de suma importancia evaluar continuamente el perfil clínico del paciente, junto con la información familiar (por ejemplo, a qué agente respondió un familiar de primer grado también tratado por depresión), los síntomas objetivo-residuales y los posibles efectos adversos de las estrategias utilizadas. Estos elementos clínicos serán más valiosos que los algoritmos propuestos en las guías clínicas ya que estos últimos presentan una gran heterogeneidad de opciones y no hacen distinción entre los diferentes subtipos clínicos de depresión.

Así, una serie de estudios que investigan cómo los psiquiatras seleccionan un tratamiento farmacológico demuestran que, como en todas las áreas de la medicina, perfilar a un paciente según sus síntomas principales y evitar los efectos secundarios más probables, así como considerar las preferencias del paciente son las tres variables principales a considerar para un experto. Además de esto, la experiencia del médico con diferentes moléculas o combinación de moléculas parece ser otra variable relevante al seleccionar opciones de tratamiento^(69,70). Finalmente, es importante reconocer que dar el siguiente paso farmacológico con un paciente específico, no está necesariamente relacionado con los mejores datos basados en la evidencia. De este modo, la medicina occidental está teniendo en cuenta lentamente la idea de que la toma de decisiones y las soluciones creativas no solo están impulsadas por datos, sino que

también están influenciadas por la intuición, que no es una postura anticientífica, ya que se basa en procesos de razonamiento analítico y no analítico en interacción continua. Para obtener más detalles sobre la teoría de la toma de decisiones y el papel de la intuición en el pensamiento creativo y la ciencia, consulte las referencias.⁽⁷¹⁻⁷³⁾

¿Cuándo es el momento adecuado para usar una estrategia de combinación o aumento? Algunas ideas complementarias.

Debido a la falta de evidencia para definir claramente “el siguiente paso” después de que la dosis de optimización de antidepresivos o el cambio a otro antidepresivo no hayan logrado inducir la remisión, tal vez la pregunta correcta no sea qué estrategia se debe usar, sino cuándo se debe iniciar^(74,75). El apoyo a esta afirmación provino de una observación clínica clave con datos interesantes para respaldarla: después del inicio del tratamiento para un episodio de depresión unipolar, los intentos secuenciales rápidos de alternativas de tratamiento son un factor importante para obtener la remisión y la recuperación funcional.

Esta observación tiene su apoyo inicial desde el concepto de “dosis de optimización temprana” y “recuperación funcional”. Por lo tanto, la duración más corta del episodio depresivo actual, la breve duración de la depresión no tratada, así como la mejoría sintomática y funcional temprana, predice mejores tasas de respuesta y remisión y aumenta la probabilidad de remisión funcional completa⁽⁷⁶⁻⁷⁹⁾. Sin caer en la polifarmacia irracional, parece importante reconocer que los intentos secuenciales rápidos benefician la remisión y la recuperación funcional del paciente. Aunque no es posible establecer un momento preciso para comenzar la combinación de antidepresivos o el aumento con antipsicóticos atípicos, la siguiente afirmación representa el conocimiento contemporáneo en el campo: un médico debe progresar a la estrategia de combinación o aumento una vez que se haya realizado un ensayo suficiente de dosis o cambio de optimización de antidepresivos. Un ensayo suficiente debe entenderse como “dosis óptima

para un tiempo suficiente” de la estrategia de optimización o cambio. El tiempo transcurrido desde el primer intento de la dosis terapéutica mínima de antidepresivo, hasta que se inicia el tratamiento de combinación vs. aumento, debe ser de aproximadamente seis a ocho semanas. Esperar demasiado tiempo antes de dar el siguiente paso, ha demostrado reducir las posibilidades de remisión y recuperación funcional del paciente.⁽⁸⁰⁻⁸²⁾

CONCLUSIONES

Proponemos que los avances en nuestra comprensión de los mecanismos moleculares a nivel psicofarmacológico permitirán la personalización de sinergias apropiadas, abriendo así posibilidades terapéuticas hasta ahora no reconocidas para los clínicos.

Nuestro grupo cree que la “desautomatización” de la prescripción, guiada por una comprensión de los mecanismos de acción de diferentes moléculas, así como un enfoque de “tratamiento a target objetivo”, debería resultar en un tratamiento más efectivo. En este asunto, estamos de acuerdo con la opinión de autores como Blier, P, Fountoulakis, K.N. y Stahl, S.M.^(83,84). El aumento con antipsicóticos atípicos y la combinación de antidepresivos son estrategias válidas que, con una correcta estratificación del paciente, permitirán mejores tasas de remisión en las diferentes subpoblaciones de depresivos unipolares. En el contexto de la depresión de no respuesta o francamente refractaria, una reevaluación diagnóstica siempre será de importancia central, ya que la bipolaridad oculta es uno de los principales diagnósticos diferenciales a considerar tal como fue enunciado inicial y teóricamente por nuestro grupo y luego demostrado en un seguimiento longitudinal por Cheng-Ta Li et al.^(85,86)

RESUMEN:

Introducción: Lograr la recuperación funcional lo más rápido posible en el tratamiento de la depresión unipolar es un reto que la práctica clínica debe tratar de afrontar en la actualidad, ya que cualquier retraso en lograr la remisión de los síntomas es predictivo de un mayor número de recurrencias y mayores tasas de morbimortalidad. En esta revisión comprensiva, nuestro objetivo es guiar a los clínicos en su elección de aumentar con antipsicóticos atípicos o combinar el fármaco de referencia con un segundo antidepresivo, después de que se haya optimizado la dosis del antidepresivo seleccionado inicialmente y/o se haya cambiado el antidepresivo, sin lograr remisión, o bien cuando solo han obtenido una respuesta parcial después de un tiempo suficiente a una dosis apropiada. Estas decisiones surgen con frecuencia en la práctica clínica diaria. **Metodología:** Se realizó una búsqueda sistemática en PubMed bajo varias combinaciones clave de palabras, resultando en 230 informes. Después de aplicar los criterios de inclusión y según el título y el resumen, el número final de informes seleccionados para la revisión completa fue de 113. Se respondieron dos preguntas principales con base en estos estudios: 1) ¿Existe evidencia para recomendar claramente la combinación de antidepresivos versus potenciación con antipsicóticos (y el momento correcto para hacerlo) en la depresión unipolar no respondedora, una vez que las estrategias de optimización o de cambio han fallado en obtener la remisión? y 2) ¿Es posible identificar algunas características clínicas para guiar la decisión de combinación de antidepresivos versus potenciación con agentes antipsicóticos? **Resultados:** Según nuestro análisis, no hay datos disponibles para seleccionar una estrategia de otra de manera clara. Sin embargo, sugerimos favorecer una combinación o estrategia de aumento, basada en un enfoque de “tratamiento contra objetivos dianas” para perfilar al paciente, considerando una o dos características clínicas predominantes que permanecen activas como parte de una depresión mayor con respuesta parcial. Un adecuado análisis de los dominios sintomáticos presentes, una visión crítica de las guías clínicas actuales y de las opciones preferidas, considerar la bipolaridad oculta como uno de los principales diagnósticos diferenciales y adoptar una actitud enérgica pero lúcida en esta etapa del tratamiento son, a nuestro juicio, fundamentales para lograr recuperación ad integrum del paciente.

Palabras clave: depresión unipolar, potenciación, combinación, antipsicóticos atípicos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Paykel, E.S, Ramana, R, Cooper, Z. et al, 1995. Residual Symptoms After Partial Remission: An Important Outcome in Depression. *Psychol. Med.* 25, 1171–1180. <https://doi.org/10.1017/S0033291700033146>
2. Correa, R, Philippi, R, 2019. Optimization versus early Switching in monopolar depression: A comprehensive review of a clinical controversy. *Rev. Chil. Neuropsiquiatr.* 57, 306–313. <https://doi.org/10.4067/S0717-92272019000300306>
3. Rush, A.J, Trivedi, M.H, Stewart, J.W. et al, 2011. Combining Medications to Enhance Depression Outcomes (CO-MED): Acute and long-term outcomes of a single-blind randomized study. *Am. J. Psychiatry* 168, 689–701. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2011.10111645>
4. Frank E, Prien R.F, Jarrett RB, et al.: Conceptualization and rationale for consensus definitions of terms in major depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48:851–855.
5. Shelton, R.C, Osuntokun, O, Heinloth, A.N, Corya, S.A, 2010. Therapeutic options for treatment-

- resistant depression. *CNS Drugs*. <https://doi.org/10.2165/11530280-000000000-00000>
6. Thase ME, Rush AJ. When at first you don't succeed: sequential strategies for antidepressant nonresponders. *J Clin Psychiatry*. 1997;58 Suppl 13:23-29.
 7. McIntyre RS, Filteau MJ, Martin L, et al. Treatment-resistant depression: definitions, review of the evidence, and algorithmic approach. *J Affect Disord*. 2014;156:1-7. doi:10.1016/j.jad.2013.10.043
 8. Ros, S, Aguera, L, Gandara, J, et al, 2005. Potentiation strategies for treatment-resistant depression. *Acta Psychiatr. Scand*. 112, 14–24. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2005.00676.x>
 9. Fava, M, Rush, A.J, 2006. Current Status of Augmentation and Combination Treatments for Major Depressive Disorder: A Literature Review and a Proposal for a Novel Approach to Improve Practice. *Psychother. Psychosom*. 75, 139–153. <https://doi.org/10.1159/000091771>
 10. Fava, M, Rush, A.J, 2006. Current Status of Augmentation and Combination Treatments for Major Depressive Disorder: A Literature Review and a Proposal for a Novel Approach to Improve Practice. *Psychother. Psychosom*. 75, 139–153. <https://doi.org/10.1159/000091771>
 11. Cipriani, A, Pretty, H, Hawton, K, et al, 2005. Lithium in the prevention of suicidal behavior and all-cause mortality in patients with mood disorders: A systematic review of randomized trials. *Am. J. Psychiatry*. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.10.1805>
 12. Valerio, M.P, Martino, D.J, 2018. Differential response to lithium between melancholic and non-melancholic unipolar depression. *Psychiatry Res*. 269, 183–184. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.08.077>
 13. Inoue, T, Abekawa, T, Nakagawa, S, et al, 2011. Long-term naturalistic follow-up of lithium augmentation: Relevance to bipolarity. *J. Affect. Disord*. 129, 64–67. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.08.022>
 14. Correa, R, Akiskal, H, Gilmer, W, et al, 2010. Is unrecognized bipolar disorder a frequent contributor to apparent treatment resistant depression? *J. Affect. Disord*. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.06.036>
 15. Li, C.T, Bai, Y.M, Huang, YL, et al, 2012. Association between antidepressant resistance in unipolar depression and subsequent bipolar disorder: Cohort study. *Br. J. Psychiatry* 200, 45–51. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.110.086983>
 16. Nelson, J.C, Baumann, P, Delucchi, K, et al, 2014. A systematic review and meta-analysis of lithium augmentation of tricyclic and second-generation antidepressants in major depression. *J. Affect. Disord*. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.05.053>
 17. Nelson JC, Mazure, CM, Bowers, MB Jr, Jatlow P.I. A preliminary, open study of the combination of fluoxetine and desipramine for rapid treatment of major depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1991;48(4):303-307. doi:10.1001/archpsyc.1991.01810280019002
 18. Leuchter AF, Lesser IM, Trivedi MH, et al. An open pilot study of the combination of escitalopram and bupropion-SR for outpatients with major depressive disorder. *J Psychiatr Pract*. 2008;14(5):271-280. doi:10.1097/01.pra.0000336754.19566.65
 19. Stewart, JW. Does Dual Antidepressant Therapy as Initial Treatment Hasten and Increase Remission from Depression? *Journal of Psychiatric Practice*.2009;15(5): 337-345. doi: 10.1097/01.pra.0000361276.88339.44
 20. Blier, P, Ward, H.E, Tremblay, P, et al., 2010. Combination of antidepressant medications from treatment initiation for major depressive disorder: A double-blind randomized study. *Am. J. Psychiatry* 167, 281–288. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.09020186>
 21. Blier P, Gobbi G, Turcotte JE, et al. Mirtazapine and paroxetine in major depression: a comparison of monotherapy versus their combination from treatment initiation. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2009;19(7):457-465. doi:10.1016/j.euroneuro.2009.01.015
 22. Nelson JC, Mazure CM, Jatlow PI, et al. Combining norepinephrine and serotonin reuptake inhibition mechanisms for treatment of depression: a double-blind, randomized study. *Biol Psychiatry*. 2004;55(3):296-300. doi:10.1016/j.biopsych.2003.08.007
 23. Rush, AJ Trivedi, MH, Stewart, JW, et al, 2011. Combining Medications to Enhance Depression Outcomes (CO-MED): Acute and long-term

- outcomes of a single-blind randomized study. *Am. J. Psychiatry* 168, 689–701. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2011.10111645>
24. Rush, AJ, Trivedi, MH, Wisniewski, SR, et al, 2006. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: A STAR*D report. *Am. J. Psychiatry* 163, 1905–1917. <https://doi.org/10.1176/appi.2006.163.11.1905>
 25. Rush, AJ, Trivedi, MH, Stewart, JW, et al, 2011. Combining Medications to Enhance Depression Outcomes (CO-MED): Acute and long-term outcomes of a single-blind randomized study. *Am. J. Psychiatry* 168, 689–701. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2011.10111645>
 26. Rush, AJ, Trivedi, MH, Stewart, JW, et al, 2011. Combining Medications to Enhance Depression Outcomes (CO-MED): Acute and long-term outcomes of a single-blind randomized study. *Am. J. Psychiatry* 168, 689–701. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2011.10111645>
 27. Bobo, W V, Chen, H, Trivedi, MH, et al, 2011. Randomized comparison of selective serotonin reuptake inhibitor (escitalopram) monotherapy and antidepressant combination pharmacotherapy for major depressive disorder with melancholic features: A CO-MED report. *J. Affect. Disord.* 133, 467–476. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.04.032>
 28. Blier, P, Ward, H.E, Tremblay, et al., 2010. Combination of antidepressant medications from treatment initiation for major depressive disorder: A double-blind randomized study. *Am. J. Psychiatry* 167, 281–288. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.09020186>
 29. Zuilhof, Z, Norris, S, Blondeau, C, et al, 2018. Optimized regimens of combined medications for the treatment of major depressive disorder: A double-blind, randomized-controlled trial. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 14, 3209–3218. <https://doi.org/10.2147/NDT.S175203>
 30. Stewart JW, McGrath PJ, Blondeau C, et al. Combination antidepressant therapy for major depressive disorder: speed and probability of remission. *J Psychiatr Res.* 2014;52:7-14. doi:10.1016/j.jpsychires.2013.12.001
 31. Dodd, S, Horgan, D, Malhi GS, Berk M. To combine or not to combine? A literature review of antidepressant combination therapy. *J Affect Disord* 2005; 89:1–11.
 32. Lam, RW, Wan, DD, Cohen, NL, Kennedy, SH. Combining antidepressants for treatment-resistant depression: a review. *J Clin Psychiatry* 2002; 63:685–93.
 33. Hannan, N, Hamzah, Z, Akinpeloye, HO, Meagher, D. Venlafaxine- mirtazapine combination in the treatment of persistent depressive illness. *J Psychopharmacol* 2007; 21: 161-164 [PMID: 17329295].
 34. Malhi, GS, Ng F, Berk M. Dual-dual action? Combining venlafaxine and mirtazapine in the treatment of depression. *Aust N Z J Psychiatry* 2008; 42: 346-349 [PMID: 18330778 DOI: 10.1080/00048670701881587]
 35. Ricken, R, Ulrich, S, Schlattmann, P, Adli, M. Tranylcypromine in mind (Part II): Review of clinical pharmacology and meta-analysis of controlled studies in depression. *European Neuropsychopharmacology*.2017;27:714-731.
 36. McGrath PJ, Stewart JW, Fava M, et al. Tranylcypromine versus venlafaxine plus mirtazapine following three failed antidepressant medication trials for depression: a STAR*D report. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 1531-141; quiz 1666 [PMID: 16946177].
 37. Ashton, AK, Rosen, RC, 1998. Bupropion as an antidote for serotonin reuptake inhibitor-induced sexual dysfunction. *J. Clin. Psychiatry* 59, 112–115. <https://doi.org/10.4088/JCP.v59n0304>
 38. Young, SJ, 1996. Panic associated with combining fluoxetine and bupropion. *J. Clin. Psychiatry* 57 (4), 177–178. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8601558/>
 39. Carpenter, LL, Jovic, Z, Hall, JM, et al, 1999. Mirtazapine Augmentation in the Treatment of Refractory Depression. *J. Clin. Psychiatry* 60, 45–49. <https://doi.org/10.4088/JCP.v60n0110>
 40. Warden, D, Trivedi, M.H, Carmody, T, et al., 2014. Adherence to Antidepressant Combinations and Monotherapy for Major Depressive Disorder. *J. Psychiatr. Pract.* 20, 118–132. <https://doi.org/10.1097/01.pra.0000445246.46424.fe>
 41. García-Muñoz, E, Licona-Galicia, DG, 2018. Usos potenciales de la mirtazapina en cuidados paliativos más allá de su efecto antidepresivo. *Rev.*

- la Soc. Española del Dolor 25, 37–44. <https://doi.org/10.20986/RESED.2017.3575/2017>
42. Bhatara, VS, Magnus, RD, Paul, KL, Preskorn, SH, 1998. Serotonin Syndrome Induced by Venlafaxine and Fluoxetine: A Case Study in Polypharmacy and Potential Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Mechanisms. *Ann. Pharmacother.* 32, 432–436. <https://doi.org/10.1345/aph.17041>
 43. Mulder, R, Hamilton, A, Irwin, L, et al., 2018. Treating depression with adjunctive antipsychotics. *Bipolar Disord.* 20, 17–24. <https://doi.org/10.1111/bdi.12701>
 44. Zhou, X, Ravindran, AV, Qin, B, et al, 2015. Comparative Efficacy, Acceptability, and Tolerability of Augmentation Agents in Treatment-Resistant Depression: Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Clin Psychiatry* 76, 487–498. <https://doi.org/10.4088/JCP.14r09204>
 45. Prieto, E, Micó, JA, Meana, JJ, Majadas, S, 2010. Neurobiological bases of quetiapine antidepressant effect in the bipolar disorder, *Actas Esp Psiquiatr.* <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20931407/>
 46. Kapur, S, Zipursky, R, Jones, C, et al., 2000. A positron emission tomography study of quetiapine in schizophrenia: A preliminary finding of an antipsychotic effect with only transiently high dopamine D2 receptor occupancy. *Arch. Gen. Psychiatry* 57, 553–559. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.57.6.553>
 47. Dekeyne, A, Mannoury La Cour, C, Gobert, A, et al, 2008. S32006, a novel 5-HT_{2C} receptor antagonist displaying broad-based antidepressant and anxiolytic properties in rodent models. *Psychopharmacology (Berl)*. 199, 549–568. <https://doi.org/10.1007/s00213-008-1177-9>
 48. Bauer, M, El-Khalili, N, Datto, C, et al., 2010. A pooled analysis of two randomised, placebo-controlled studies of extended release quetiapine fumarate adjunctive to antidepressant therapy in patients with major depressive disorder. *J. Affect. Disord.* <https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.08.032>
 49. Drago, A, Crisafulli, C, Sidoti, A, Serretti, A, 2011. The molecular interaction between the glutamatergic, noradrenergic, dopaminergic and serotonergic systems informs a detailed genetic perspective on depressive phenotypes. *Prog. Neurobiol.* <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2011.05.009>
 50. Schmitt, A, May, B, Müller, B, et al, 2004. Die Wirkung von antipsychotika auf glutamaterge neurotransmission im tiermodell. *Nervenarzt.* <https://doi.org/10.1007/s00115-003-1593-3>
 51. Zhang, W, Bymaster, F.P, 1999. The in vivo effects of olanzapine and other antipsychotic agents on receptor occupancy and antagonism of dopamine D1, D2, D3, 5HT(2A) and muscarinic receptors. *Psychopharmacology (Berl)*. 141, 267–278. <https://doi.org/10.1007/s002130050834zhou>
 52. Kamijima, K, Higuchi, T, Ishigooka, J, et al., 2013. Aripiprazole augmentation to antidepressant therapy in Japanese patients with major depressive disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled study (ADMIRE study). *J. Affect. Disord.* 151, 899–905. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.07.035>
 53. Mahmoud, R.A, Pandina, G.J, Turkoz, I, et al., 2007. Risperidone for treatment-refractory major depressive disorder: A randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 147, 593–602. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-147-9-200711060-00003>
 54. Weisler, R.H, Montgomery, S.A, Earley, WR, et al., 2012. Efficacy of extended release quetiapine fumarate monotherapy in patients with major depressive disorder. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 27, 27–39. <https://doi.org/10.1097/YIC.0b013e32834d6f91>
 55. Bauer, M, El-Khalili, N, Datto, C, Szamosi, J, Eriksson, H, 2010. A pooled analysis of two randomised, placebo-controlled studies of extended release quetiapine fumarate adjunctive to antidepressant therapy in patients with major depressive disorder. *J. Affect. Disord.* <https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.08.032>
 56. Mulder, R, Hamilton, A, Irwin, L, et al., 2018. Treating depression with adjunctive antipsychotics. *Bipolar Disord.* 20, 17–24. <https://doi.org/10.1111/bdi.12701>
 57. Mohamed S, Johnson GR, Chen P, et al. Effect of Antidepressant Switching vs Augmentation on Remission Among Patients With Major Depressive Disorder Unresponsive to Antidepressant Treatment: The VAST-D Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017;318(2):132-145. doi:10.1001/jama.2017.8036

58. Stahl, S.M, 2016. Mechanism of action of brexpiprazole: comparison with aripiprazole. *cambridge.org*. <https://doi.org/10.1017/S1092852915000954>
59. Citrome, L, 2015. The ABC's of dopamine receptor partial agonists - Aripiprazole, brexpiprazole and cariprazine: The 15-min challenge to sort these agents out. *Int. J. Clin. Pract.* <https://doi.org/10.1111/ijcp.12752>
60. Citrome, L, Ota, A, Nagamizu, K, et al., 2016. The effect of brexpiprazole (OPC-34712) and aripiprazole in adult patients with acute schizophrenia: Results from a randomized, exploratory study. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 31, 192–201. <https://doi.org/10.1097/YIC.000000000000123>
61. Thase, ME, Youakim, JM, Skuban, A, et al., 2015(a). Efficacy and Safety of Adjunctive Brexpiprazole 2 mg in Major Depressive Disorder: A Phase 3, Randomized, Placebo-Controlled Study in Patients With Inadequate Response to Antidepressants. *J Clin Psychiatry* 76, 1224–1231. <https://doi.org/10.4088/JCP.14m09688>
62. Thase, ME, Youakim, JM, Skuban, A, et. al., 2015(b). Adjunctive Brexpiprazole 1 and 3 mg for Patients With Major Depressive Disorder Following Inadequate Response to Antidepressants: A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study. *J Clin Psychiatry* 76. <https://doi.org/10.4088/JCP.14m09689>
63. Aftab, A, Gao, K, 2017. The preclinical discovery and development of brexpiprazole for the treatment of major depressive disorder. *Expert Opin. Drug Discov.* <https://doi.org/10.1080/17460441.2017.1354849>
64. Singh, MK, and Gotlib IH. The Neuroscience of Depression: Implications for Assessment and Intervention. *Behav Res Ther.* 2014; 62: 60–73. doi:10.1016/j.brat.2014.08.008
65. Demyttenaere, K, De Fruyt, J, Stahl, SM The many faces of fatigue in major depressive disorder. *International Journal of Neuropsychopharmacology.*2005; 8:93–105. DOI: 10.1017/S1461145704004729
66. McIntyre, RS, Lee, Y, Mansur, RB Treating to target in major depressive disorder: response to remission to functional recovery. *CNS Spectr.* 2015 Dec;20 Suppl 1:20-30; quiz 31. doi: 10.1017/S1092852915000826.
67. Stahl, SM, Zhang, L, Damatarca, C, Grady, M. Brain circuits determine destiny in depression: a novel approach to the psychopharmacology of wakefulness, fatigue, and executive dysfunction in major depressive disorder. *J Clin Psychiatry.* 2003;64 Suppl 14:6-17.
68. Varela, F. (1996). Neurophenomenology: A methodological remedy for the hard problem. *Journal of Consciousness Studies,* 3(4), 330-349.
69. Rajendran, S, Sajbel, TA, Hartman, TJ. Factores involucrados en la toma de decisiones para recetar medicamentos para trastornos psiquiátricos por psiquiatras: un estudio de encuesta. *Psiquiatría Q* 2012; 83: 271–280.
70. Zimmerman, M, Posternak, M, Friedman, M, et al. Which factors influence psychiatrists' selection of, antidepressants? *Am J Psychiatry* 2004 Jul;161(7):1285-9.
71. Dingledine, R. Why Is It so Hard to Do Good Science? *eNeuro* 2018; 5(5).
72. Van den Brink, N, Holbrechts, B, Brand, PLP, et al. Role of intuitive knowledge in the diagnostic reasoning of hospital specialists: a focus group study. *BMJ Open* 2019; 9(1), e022724.
73. Undorf, M, Zander, T. Intuition and metacognition: The effect of semantic coherence on judgments of learning. *Psychon Bull Rev* 2017;24(4): 1217-1224.
74. Stahl, SM. Combining Antidepressant Therapies From the Initiation of Treatment: A Paradigm Shift for Major Depression. *J Clin Psychiatry.*2009;70(11):1493-1494.
75. Stahl, SM. Enhancing Outcomes from major Depression: Using Antidepressant Combination Therapies with Multifunctional Pharmacologic Mechanisms from the Initiation of Treatment. *CNS Spectr.*2010;15(2): 677-692.
76. Habert J, Katzman MA, Oloruntoba OJ, et al. Functional Recovery in Major Depressive Disorder: Focus on Early Optimized Treatment. *Prim Care Companion CNS Disord.* 2016;18(5):10.4088/PCC.15r01926. Publicado el 1 de septiembre de 2016. doi:10.4088/PCC.15r01926
77. Greer, TL, Kurian BT y Trivedi, MH. Definir y medir la recuperación funcional de la depresión.

- Medicamentos del SNC. 2010 Abr;24(4):267-84. doi: 10.2165/11530230-000000000-00000.
78. Sheehan, DV. Restauración de la función en el trastorno depresivo mayor: una revisión sistemática. *J Afecto Disord.* 2017; 215:299-313. doi: 10.1016/j.jad.2017.02.029.
 79. Oloruntoba OJ, Katzman MA, Habert J, et al. Functional Recovery in Major Depressive Disorder: Providing Early Optimal Treatment for the Individual Patient. *Int J Neuropsicofarmacol.* 2018;21(2):128-144. doi:10.1093/ijnp/pyx081
 80. Habert J, Katzman MA, Oloruntoba OJ, et al. Functional Recovery in Major Depressive Disorder: Focus on Early Optimized Treatment. *Prim Care Companion CNS Disord.* 2016;18(5):10.4088/PCC.15r01926. Published 2016 Sep 1. doi:10.4088/PCC.15r01926.
 81. Sheehan, DV. Restoring function in major depressive disorder: A systematic review. *J Affect Disord.* 2017; 215:299-313. doi: 10.1016/j.jad.2017.02.029.
 82. Oloruntoba OJ, Katzman MA, Habert J, et al. Functional Recovery in Major Depressive Disorder: Providing Early Optimal Treatment for the Individual Patient. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2018;21(2):128-144. doi:10.1093/ijnp/pyx081
 83. Blier, P. Neurobiology of depression and mechanism of action of depression treatments. *J Clin Psychiatry.* 2016 Mar;77(3):e319. doi: 10.4088/JCP.13097tx3c.
 84. Fountoulakis, KN, Stahl, SM. Precision and personalized assessment, diagnosis and treatment in psychiatry. *CNS Spectr.* 2020 Mar 31;1-7. doi: 10.1017/S1092852920000139. Online ahead of print.
 85. Correa, R, Akiskal, H, Gilmer, W, et al, 2010. Is unrecognized bipolar disorder a frequent contributor to apparent treatment resistant depression? *J. Affect. Disord.* <https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.06.036>
 86. Li, CT, Bai, YM, Huang, YL, et al, 2012. Association between antidepressant resistance in unipolar depression and subsequent bipolar disorder: Cohort study. *Br. J. Psychiatry* 200, 45–51. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.110.086983>.

Correspondencia a:

Dr. Rodolfo Philippi

Apoquindo 6410 Of 1402 Las Condes Santiago de Chile

Fono: 222021580

Email: rphilippimalatesta@icloud.com