

**Universidad de Barcelona**

**Facultad de Medicina**

**USO DE COMBINACIÓN DE ANTIDEPRESIVOS EN EL  
TRATAMIENTO DEL TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR**

Luis Miguel Martín López

Tesis presentada para la obtención del grado de Doctor en Medicina.

Directores: Profesor, Dr. Julio Vallejo Ruiloba.

Dr. José Emilio Rojo Rodes.

Barcelona junio 2005

## **AGRADECIMIENTOS.**

Al Profesor Dr. Julio Vallejo, a quien estoy muy agradecido por “abrirme las puertas” de la Psiquiatría Clínica, en un momento muy delicado y significativo de mi formación como psiquiatra.

Al Dr. Jose Emilio Rojo, admirado compañero y amigo, gran motor de este trabajo, y cuyas orientaciones convierten en interesante y original “todo lo que toca”.

A la profesora Karina Gibert, siempre tan optimista y tan colaboradora, por las tardes pasadas en el Departamento de Estadística, de la Facultad de Matemáticas.

A Juan Carlos Martín, del Departamento de Estadística, por su ayuda en la fusión de las bases de datos.

Al Dr. De Pedro, del Departamento médico de Organon, por su permanente disposición y accesibilidad.

A la Dra. Pilar Alvarez, amiga y compañera, por sus consejos y su ánimo para finalizar este trabajo.

A Esperanza González, por su tiempo y por su labor de buscar errores en la edición del texto final.

A mis compañeros del Centro de Salud Mental de Sant Feliu de Llobregat, muchos años juntos y muchas experiencias.

A mis nuevos compañeros del IAPS-IMAS, donde he sido muy bien acogido y donde también han sido muy pacientes conmigo.

A mi familia, mis padres, M<sup>a</sup> Soledad y Miguel, y mi hermana M<sup>a</sup>Paz, por siempre dar y estar, porque “algo de lo que somos” son nuestras familias.

A mi mujer, Denise, siempre ahí, paciente la más paciente, siempre cuidando que todo esté tranquilo en este periodo de trabajo tan inquieto e intranquilo, agobiado por sacar adelante este trabajo. Agobiado en un año de cambios y de regalos, sobretodo de felicidad, por la venida de nuestro pequeño Marcel, todo un Regalo. Por eso, gracias Denise y gracias Marcel, por ser comprensivos conmigo, por robaros tiempo para poder finalizar este trabajo, en una época tan mágica de nuestras vidas.

## ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	16
1.1 MOTIVACIÓN.....	16
1.2 EL IMPACTO DE LAS DEPRESIÓN.....	18
1.3 NEUROBIOLOGÍA DE LA DEPRESIÓN. ....	21
1.4 ACCIONES DE LOS ANTIDEPRESIVOS.....	27
1.4.1. Acción farmacológica.....	27
1.4.2 Acción clínica.....	31
1.5 LA EFICACIA A LOS ANTIDEPRESIVOS.....	33
2. LA COMBINACIÓN DE ANTIDEPRESIVOS. ....	35
2.1 DEFINICIÓN Y TÉRMINOS ASOCIADOS ....	35
2.2 EL USO DE LAS COMBINACIONES CON EL PASO DEL TIEMPO.....	37
2.3 INDICACIONES DE LAS COMBINACIONES DE ANTIDEPRESIVOS.....	42
2.3.1. Resistencias ....	42
2.3.2. Aceleración de respuesta.....	43
2.3.3. Mejora de efectos secundarios.....	44
2.4 TIPOS DE COMBINACIONES UTILIZADAS.....	46
2.4.1. Combinaciones de inhibidores de monoaminoxidasa y otros antidepresivos.....	46
2.4.2. Combinaciones entre antidepresivos tricíclicos ....	48
2.4.3. Combinaciones de inhibidores selectivos de la recaptación de Serotonina (ISRS) y antidepresivos tricíclicos (ADT).....	50
2.4.4. Combinaciones de bupropion y otros antidepresivos.....	54
2.4.5. Combinaciones de mirtazapina e ISRS.....	56
2.4.6. Combinaciones de reboxetina e ISRS.....	58
2.4.7. Combinaciones de dos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS).....	59
2.4.8. Combinaciones con moclobemida.....	61
2.4.9. Combinaciones de venlafaxina.....	60

2.5 EFECTOS SECUNDARIOS, CONTRAINDICACIONES E INTERACCIONES DE COMBINACIONES DE ANTIDEPRESIVOS.....	63
2.5.1. antidepresivos tricíclicos + inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.....	63
2.5.2. Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina + inhibidores de la monoaminoxidasas.....	65
2.5.3. Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina + venlafaxina.....	65
2.5.4. Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina + mirtazapina.....	66
2.5.5. mirtazapina + venlafaxina.....	67
2.5.6. mirtazapina + antidepresivos tricíclicos.....	67
2.5.7. Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina + bupropion.....	67
2.5.8. Contraindicaciones de las combinaciones de AD.....	68
2.6 UTILIZACIÓN DE LA COMBINACIÓN DE ANTIDEPRESIVOS EN LA PRÁCTICA CLÍNICA.....	69
2.6.1. Las combinaciones en los algoritmos de tratamiento .....	69
2.6.1.1 Algoritmos en depresión resistente de Amsterdam y Hornig .....	70
2.6.1.2 Los estadios de depresión resistente de Thase .....	74
2.6.1.3 "Texas Medication Algorithm Project".....	77
2.6.1.4 Árbol de decisión de Vallejo y Urretavizcaya.....	81
2.6.1.5. Protocolo de tratamiento de trastornos afectivos refractarios en el Hospital de San Pablo. ....	84
2.6.1.6. RTM–2 Recomendaciones terapéuticas en los trastornos mentales.....	87
2.6.1.7. Secuenciación de Hirschfeld y colaboradores.....	89
2.6.1.8. Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR*D).....	91

2.6.1.9. Guía clínica para el tratamiento del trastorno depresivo mayor (APA).....	95
2.6.1.10. Algoritmo de Mc Intyre. ....	97
2.6.1.11. Guía de utilización de las asociaciones de antidepresivos: depresión resistente, grupo GEAA. ....	100
2.6.1.12. El uso de combinaciones en los diferentes algoritmos.....	100
2.6.2. Las encuestas de opinión.....	106
2.6.3. Los estudios de prescripción.....	112
3. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA: OBJETIVOS.....	114
3.1 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA.....	114
3.2 OBJETIVOS.....	116
4. METODOLOGÍA.....	117
4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO.....	119
4.2 BASES DE DATOS.....	119
4.3 CARACTERÍSTICAS DE LAS BASES DE DATOS DE LOS ESTUDIOS.....	122
4.3.1. Características base MAR.....	122
4.3.2. Características base DIANA.....	123
4.3.3. Características base MEDAS.....	124
4.3.4. Características base MATISSE.....	125
4.3.5. Características base CESAR.....	126
4.4 SUJETOS DE ESTUDIO.....	128
4.4.1. Características descriptivas de la muestra general.....	129
4.4.2. Criterios de inclusión.....	131
4.4.3. Criterios de exclusión.....	131
4.4.4. Variables de estudio.....	132
4.5 PROCEDIMIENTO.....	134
4.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	135
5. RESULTADOS.....	137

5.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LAS BASES DE DATOS.....	137
5.2 CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES DE LA MUESTRA GENERAL.....	142
5.3 CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES QUE RECIBEN COMBINACION DE AD.....	145
5.4 CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES QUE NO RECIBEN COMBINACIÓN DE AD.....	147
5.5. DIFERENCIAS ENTRE EL GRUPO COMBINACIÓN VS NO COMBINACIÓN.....	149
5.6 COMPARACIÓN DE LAS PUNTUACIONES DEL TEST DE HAMILTON: PACIENTES QUE NO RECIBEN COMBINACIÓN VS PACIENTES QUE COMBINAN AD.....	152
5.7 TIPO DE COMBINACIONES UTILIZADA.....	154
5.7.1. Tipo de combinaciones por principio activo.....	154
5.7.2. Combinaciones por año.....	156
6. DISCUSIÓN.....	158
6.1. VALIDEZ DE LOS RESULTADOS.....	158
6.1.1. Las características de los pacientes.....	158
6.1.2. Las características de las bases de datos.....	159
6.1.3. La metodología utilizada.....	161
6.2. LA UTILIDAD DE LOS RESULTADOS.....	162
6.2.1. La frecuencia del uso de la combinación de antidepresivos.....	162
6.2.2. Las características de los pacientes que reciben CAD.....	163
6.2.3. Características de los tratamientos con CAD respecto otros estudios.....	165
6.2.4. El estudio de los tipos de CAD.....	168
6.2.5. El uso de CAD en los algoritmos y los resultados.....	171
6.2.6. Las encuestas de opinión y los resultados.....	171
6.2.7. Trabajos a realizar.....	173
6.2.8. Inconvenientes y limitaciones del estudio.....	173

7. CONCLUSIONES.....	175
8. BIBLIOGRAFÍA.....	177
ANEXO I	
ANÁLISIS ESTADÍSTICO VARIABLES CUANTITATIVAS CONTÍNUAS, VARIABLES CUALITATIVAS Y VARIABLES BINARIAS.....	200
ANEXO 2	
ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LAS PUNTUACIONES DEL TEST DE HAMILTON.....	210

## ÍNDICE DE FIGURAS

### Figura 2.1

Algoritmo de tratamientos de Amsterdam y Hornig 1996 .....73

### Figura 2.2:

Estadio de Thase,1997. No respuesta a un ISRS:.....76

### Figura 2.3

“The Texas Medication Algorithm Project (TMAP)” 1999.

Estrategias en el tratamiento del trastorno depresivo mayor sin síntomas psicóticos.....80

### Figura 2.4

Arbol de decisión de Vallejo y Urretavizcaya,1999.....83

### Figura 2.5

Diagrama del programa para el tratamiento de los trastornos afectivos resistentes al tratamiento: el T. depresivo mayor. (Alvarez y cols1999).....86

### Figura 2.6

RTM –2 Recomendaciones terapéuticas en los trastornos mentales. ....88

### Figura 2.7

Secuenciación de Hirschfel y cols, 2002.....90

### Figura 2.8

Algoritmo STAR\*D 2002.....94

### Figura 2.9

Guía tratamiento agudo Depresión Mayor,APA 2002.....96

Figura 2.10

Algoritmo de tratamiento para la depresión que no responde a un tratamiento inicial. McIntyre.2003.....99

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.1.	
Causas de enfermedad o lesión en el mundo, 1999-2020.....	19
Tabla 1.2.	
Clasificación funcional de los antidepresivos.....	30
Tabla 1.3.	
Tipos de respuesta-definición.....	34
Tabla 2.1.	
ISRS+ADT interacciones.....	64
Tabla 2.2	
Estadio de resistencia antidepresiva (Thase).....	76
Tabla 2.3	
Evaluación de la no respuesta: causas posibles.....	103
Tabla 2.4 :	
Comparativa principales algoritmos.....	104
Tabla 2.5	
Elección de secuencia ante no respuesta.....	105
Tabla 2.6	
Argumentos que limitan el uso del litio.....	105
Tablas 2.7	
Argumentos que limitan el uso de hormona tiroidea.....	105

Tabla 2.8:	
Resumen de encuestas principales comparadas.....	111
Tabla 4.1	
Plan de estudio de cada base de datos.....	118
Tabla 4.2	
Distribución geográfica de los profesionales por estudio.....	120
Tabla 4.3:	
Objetivos de las bases de datos.....	121
Tabla 4.4:	
Características de las bases de datos.....	122
Tabla 4.5	
Base MAR.....	123
Tabla 4.6:	
Base DIANA.....	124
Tabla 4.7:	
Base MEDAS.....	125
Tabla 4.8:	
Base MATISSE.....	126
Tabla 4.9:	
Base CESAR.....	127
Tabla 4.10:	

Distribución geográfica de los profesionales por estudio.....	128
Tabla 4.11:	
Características descriptivas de la muestra general.....	129
Tabla 4.12:	
Pacientes que reciben combinación de AD.....	130
Tabla 4.13:	
Pacientes que no reciben combinación de AD.....	130
Tabla 5.1:	
Estudio MAR :características clínicas.....	139
Tabla 5.2 :	
Estudio DIANA: características clínicas.....	139
Tabla 5.3:	
Estudio Medas: características clínicas.....	141
Tabla 5.4:	
Características de los pacientes de la muestra general.....	143
Tabla 5.5:	
Características de los pacientes comparados por estudios.....	144
Tabla 5.6:	
Características de los pacientes que reciben combinación.....	146
Tabla 5.7:	
Características de los pacientes que no reciben combinación AD.....	148

Tabla 5.8:	
Resumen no combinaciones vs combinaciones.....	151
Tabla 5.9:	
Puntuaciones del HAM 17.....	153
Tabla 5.10:	
ISRS + tricíclicos.....	154
Tabla 5.11:	
ISRS + ISRS.....	154
Tabla 5.12:	
ISRS + mianserina.....	154
Tabla 5.13:	
Tricíclicos + duales.....	155
Tabla 5.14:	
ISRS + duales.....	155
Tabla 5.15:	
Tricíclicos + tricíclico.....	155
Tabla 5.16:	
ISRS + trazodona.....	155
Tabla 5.17:	
Mianserina + duales.....	155

Tabla 5.18:	
Otras combinaciones.....	156
Tabla 5.19:	
Tipo de combinación y año.....	157
Tabla 6.1:	
Bases de datos de primaria y psiquiatría.....	160
Tabla 6.2	
Estudios representativos de la combinación con IMAOS.....	166
Tabla 6.3	
Estudios representativos de la combinación ISRS.....	166
Tabla 6.4	
Estudios representativos de la combinación con agentes alfa2antagonistas.....	166
Tabla 6.5	
Estudios representativos de la combinación con venlafaxina.....	166
Tabla 6.6	
Estudios representativos de la combinación con bupropion.....	167
Tabla 6.7	
Comercialización de los nuevos antidepresivos.....	171

# **1. INTRODUCCIÓN**

## **1.1. MOTIVACIÓN**

Siempre me ha preocupado la mejora y la consecución del máximo beneficio de las intervenciones terapéuticas que se realizan en la asistencia clínica. Esta “inquietud” la empecé a integrar en mis tareas asistenciales motivado por las enseñanzas del Dr. Vallejo y del Dr. Rojo, durante un periodo de mi formación en psiquiatría de enlace, en el Servicio de Psiquiatría del Hospital de Bellvitge.

Posteriormente, desempeñando mi trabajo clínico en el Centro de Salud Mental de Sant Feliu de Llobregat, esta “actitud” tenía que ser bien empleada, pues mejorar a los pacientes, y sobretodo de manera completa, no es tarea fácil.

En el caso de los trastornos afectivos esta situación es muy común. Además, en nuestro trabajo diario observamos como muchos pacientes depresivos no mejoran totalmente o, si mejoran, al cabo de un tiempo repiten síntomas.

Si bien es cierto que los fármacos antidepresivos han supuesto un gran avance en el tratamiento de los trastornos afectivos, todavía hay un porcentaje considerable de pacientes que siguen sin responder o haciéndolo de una manera parcial, con el consiguiente perjuicio para la salud y la calidad de vida del paciente y de su entorno más próximo.

Por este motivo se buscan nuevos fármacos y / o estrategias, que permitan optimizar al máximo la respuesta al tratamiento que reciben los pacientes con trastorno depresivo, un claro ejemplo se halla en la opción de combinar moléculas antidepresivas.

La propuesta de realizar un estudio sobre esta estrategia terapéutica suscitó en mí gran interés, pues, aunque es una técnica “clásica”, es una opción vigente para mejorar o completar la respuesta en los trastornos depresivos, y en general, todos los psiquiatras hemos recurrido a ella en alguna ocasión.

El tema está poco documentado, pues la bibliografía al respecto es limitada y redundante, esto es, algunos artículos se repiten con la incorporación de nuevas moléculas antidepresivas. Y además, el tema se hace más atractivo cuando “saltamos” de la teoría a la práctica clínica, ya que en el ámbito clínico hay una incerteza respecto al verdadero uso de la combinación de antidepresivos. Así preguntas como con qué frecuencia se utiliza esta estrategia, cuándo y qué tipo de combinación, no son fáciles de responder.

Por todo ello, me he planteado realizar un trabajo de revisión, conocer cuál es el estado del arte de las combinaciones, y revisar qué métodos se han empleado para conocer su uso, su utilidad y eficacia. A continuación se propone un método que no nos consta que haya sido utilizado, con el objetivo de aportar más datos a la pregunta de si en realidad se usan o no en nuestro país, y evaluar, apoyado por la revisión realizada, la utilidad y la validez de esta estrategia con los datos obtenidos.

Así pues, es un tema que plantea interrogantes que se intentarán contestar, como por ejemplo si el uso de esta estrategia obedece a modas, si el uso de combinación es real en nuestro país, y cuando se usan y estarían indicadas.

## **1.2. EL IMPACTO DE LAS DEPRESIÓN**

El impacto de la depresión, se mide por sus características epidemiológicas, por cómo es su evolución en el tiempo, y por la discapacidad que produce en la población general.

Desde el punto de vista epidemiológico, el trastorno Depresivo Mayor es una severa enfermedad médica, ampliamente prevalente, que afecta al 15% de la población general. Lo cual significa que, 340 millones de personas en el mundo, presentarán a lo largo de la vida un episodio depresivo mayor (Kesler, 1994). Además, es un trastorno que se puede dar en cualquier período de la vida del individuo, aunque cada vez es más frecuente el inicio de la enfermedad en edades más jóvenes, como en la adolescencia ( Kovacs y Gatsonis,1994).

En cuanto a su evolución clínica, la depresión tiende a presentar nuevos episodios y a cronificarse. Así, tiene una probabilidad de recurrencia en los primeros meses del 13%, hasta el 87% en los quince años siguientes (Mueller, 1999), con un riesgo de presentar un segundo episodio del 50% en los dos años siguientes al primero (NIMH/NIH), y un riesgo del 80-90% de presentar un tercer episodio después del segundo (Kupfer, 1991), con una media de un episodio por cada 5 años (Fava, 2003). Esta probabilidad de presentar recurrencias se asocia también al número de episodios depresivos previos (Keller y Boland, 1998). Así, pues, el impacto de este patrón recurrente, se evidencia en que a más recurrencias, peor respuesta al tratamiento antidepresivo, con lo cual el trastorno es más resistente, y evoluciona a la cronicidad (Keller y cols., 1992; Rush y Thase,1997) con el consiguiente aumento de riesgo de mortalidad, ya que un 15 % de estos pacientes mueren por suicidio (Guze y Robins, 1997).

La tercera manera de medir el impacto de la depresión es valorando la discapacidad que motivan, esto es la carga de enfermedad y compararla con el resto de enfermedades que afectan a la población general. Murray y Lopez (1997) publican un trabajo donde realizan un “ranking” de las enfermedades que afectan a la población mundial por la carga de enfermedad. Los autores realizan esta clasificación en el momento del estudio, y hacen una estimación futura para el año 2020, evidenciándose la carga de las enfermedades depresivas. Así la depresión ocupa el cuarto puesto del listado de las 15 enfermedades que cursan con más discapacidad en el año 90. En cambio, en la estimación para el año 2020, el trastorno ocupará el segundo lugar (ver tabla1).

Tabla 1.1

<b>CAUSAS DE ENFERMEDAD O LESIÓN EN EL MUNDO 1990-2020</b>		
<b>AÑO 1990</b>		<b>AÑO 2020</b>
Infecciones respiratorias vías bajas	1	Cardiopatía isquémica
Sd. Diarreicos	2	<b>Depresión Mayor unipolar</b>
Problemas perinatales	3	Accidentes de tráfico
<b>Depresión Mayor unipolar</b>	4	Enfermedades cerebrovasculares
Cardiopatía isquémica	5	Enfermedad pulmonar obstructiva
Enfermedades cerebrovasculares	6	Infecciones respiratorias vías bajas
Tuberculosis	7	Tuberculosis
Sarampión	8	Guerras
Accidentes de tráfico	9	Sd. Diarreicos
Anomalías congénitas	10	HIV
Malaria	11	Problemas perinatales
Enfermedad pulmonar obstructiva	12	Violencia
Caídas	13	Anomalías congénitas
Anemia ferropénica	14	Lesiones autoinfligidas
Anemia	15	Cáncer traquea, bronquios, pulmón

Así, pues, dada el número de población general afectada, de su evolución a la cronicidad con riesgo de suicidio, y de la discapacidad que motiva, el diagnosticar precozmente, tratar, y prevenir las recaídas de estas enfermedades de la mejor manera posible será una obligación y un reto.

### 1.3.NEUROBIOLOGÍA DE LA DEPRESIÓN

Hoy en día está claro que la enfermedad depresiva tiene un sustrato biológico y que su tratamiento de elección es el fármaco antidepresivo . Sin embargo, todavía no se conoce bien la etiopatogenia de este trastorno, ni la precisión del mecanismo de acción de los fármacos antidepresivos (Stahl, 1998; Richelson 2001).

Las teorías sobre las causas de las depresiones y los mecanismos de acción de los antidepresivos siempre han ido evolucionando en paralelo, desarrollándose diferentes hipótesis en estas últimas décadas.

En la década de los años 60 se formulan las primeras, hipótesis monoaminérgicas, la catecolaminérgica y la serotoninérgica, que intentan explicar la patofisiología de los trastornos afectivos y la acción de los fármacos antidepresivos.

La hipótesis catecolaminérgica (Schildkraut, 1964; Bunney y Davis, 1965) postulaba que la depresión era debida al déficit de noradrenalina y el episodio maníaco a un exceso de este neurotransmisor.

La hipótesis serotoninérgica defendía que el déficit de serotonina era responsable de la depresión. Se basa en evidencias como por ejemplo la mejora de síntomas depresivos tras la administración de sustancias precursoras de serotonina, 5-hidroxitriptófano y L-Triptófano, (Coppen, 1967; Lapin y Oxenkrug 1969).

Estas teorías monaminérgicas se sustentan en el estudio de la acción de los fármacos tricíclicos y de los IMAOS, que provocan un incremento de neurotransmisores en las sinapsis neuronales ( Murphy, 1978; Carlsson, 1978), y en trabajos como los de M. Asberg (1976), donde se demuestra una disminución del metabolito primario de la 5-HT, el 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) en el LCR de

un grupo de pacientes depresivos con mayor riesgo suicida o con conducta impulsiva.

Sin embargo, en posteriores trabajos (Koslow y cols., 1983; Gerner y cols., 1984) estos hechos no se confirman o se observa la disminución del 5-HIAA en otras patologías no depresivas (Asberg y cols, 1987; Roy y cols, 1990).

Con el paso de los años, los déficit monoaminérgicos se siguen teniendo presentes, pero no como causa directa. Así, autores como Delgado y cols. (1996), demuestran que la deplección de noradrenalina y serotonina no es causa directa de depresión en pacientes sanos, pero sí en cambio en pacientes depresivos tratados con inhibidores de la recaptación de serotonina o noradrenalina, siendo vulnerables a la recaída con la deplección de neurotransmisores.

Posteriormente, en los años 70-80, se propone una nueva hipótesis que se centra en los receptores monoaminérgicos. Los primeros trabajos corresponden a Vetulanni (1975) y Banerjee (1977), y demuestran que el tratamiento a largo plazo con antidepresivos disminuye el número de receptores betaadrenérgicos en regiones límbicas como el cortex frontal y el hipocampo.

De tal forma que se desarrolla la hipótesis de la desensibilización de receptores (Charney y cols., 1981). Esta hipótesis establece que en la depresión se produce una hipersensibilidad de los receptores postsinápticos, los betaadrenérgicos y los serotoninérgicos 5HT<sub>2</sub> y de los receptores presinápticos alfa<sub>2</sub>-adrenérgicos y 5HT<sub>1A</sub>. Los antidepresivos producirían una regularización a la baja de los receptores y una desensibilización.

Sin embargo esta nueva formulación también se tropieza con problemas:

- No todos los antidepresivos interaccionan con los receptores betadrenérgicos, o receptores serotoninérgicos (Heninger, 1987).

- La reducción de receptores betaadrenérgicos con la administración de antagonistas selectivos betaadrenérgicos, no es un tratamiento efectivo contra la depresión (Avorn, 1986).
- La activación de la función betaadrenérgica con la administración de hormona tiroidea o de un agonista específico puede tener eficacia antidepressiva en algunos pacientes (Godwinn, 1987).

Duman y cols (1997), gracias a los avances de la biología celular, formulan la teoría molecular y biológica de la depresión. Proponen un modelo que integra todos los hallazgos aminérgicos, pero se centra en las señales intracelulares, en los factores de crecimiento neuronal y en la regulación de los genes como circuitos que explican procesos de adaptación neuronal. La anormalidad no se sitúa en el receptor ni en el neurotransmisor, sino en el gen específico del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), un factor que modula la transducción de la señal de los receptores monoaminérgicos. Si se reprime el gen responsable, la no liberación de este factor produce atrofia y apoptosis de las neuronas vulnerables del hipocampo y en el cortex prefrontal. Esto puede conducir a la depresión, a la cronicidad y a la falta de respuesta antidepressiva (Duman, 2000; Salpolsky y cols., 2000; Dwivedi y cols., 2003).

Esta situación se correlaciona con los estudios de imagen cerebral que evidencian una reducción del volumen del hipocampo (Bremner y cols., 2000) y del cortex prefrontal (Drevets y cols., 1997).

Estos hallazgos sugieren que se desarrolle el modelo de “plasticidad neuronal” como hipótesis de la depresión y de su tratamiento (Duman y cols., 1999, 2000; Sapolsky y cols., 2000). Esta “plasticidad” representa la capacidad que tienen las células cerebrales para adaptarse a las distintas situaciones, capacidad que no solo está determinada al nacer, sino que también lo está durante el desarrollo y

época adulta, ya que se establece interacción del sujeto con el medio ambiente, produciéndose fenómenos de génesis y muerte neuronal.

En este modelo de “plasticidad” se integran factores genéticos, ambientales, individuales, extracelulares, receptores y aminos, intracelulares, como las proteínas, y estructurales.

Se describen dos vías que se activan por factores ambientales o agentes farmacológicos. La primera vía es la activada por neurotransmisores (noradrenalina o serotonina) y neuropéptidos, estimulando a los segundos mensajeros. La segunda vía es activada por la proteína tirosinquinasa, regulada por factores neurotróficos y citoquinas.

El producto final es la proteína CREB (cAMP Response Element Binding Protein)(Duman y cols., 1997, 2000). Esta proteína y los factores neurotróficos, en concreto el BDNF, son responsables de la supervivencia y crecimiento de las neuronas serotoninérgicas en el cerebro (Duman y cols., 1997) y además se relacionan con el estrés y la depresión, tal y como se evidencia:

- El estrés causa reducción de la expresión de BDNF en el hipocampo de ratas (Smith y cols.,1995).
- El tratamiento antidepresivo incrementa la expresión del BDNF en estructuras límbicas (Nibuya, 1996).
- En modelos de experimentación animal, se demuestra que el BDNF tiene efectos antidepresivos similares a imipramina y fluoxetina (Shirayama y cols., 2002).
- En los cerebros postmortem de suicidios consumados se detecta una reducción de BDNF (Dwivedi 2002 y cols).

Este modelo justifica también la vulnerabilidad individual a la depresión. Así, la variación individual podría resultar de factores genéticos (expresión alterada del BDNF) o de factores ambientales (exposición a insultos neuronales, como hipoxia, hipoglicemia o neurotoxinas), que por sí solos no son suficientes para causar daño neuronal y depresión, pero crean un estado de mayor vulnerabilidad a la exposición al estrés u otros factores. Esto se evidencia en la mayor incidencia de depresiones en pacientes con accidentes cerebrales vasculares (Stern y cols., 1991, Thomas y cols., 2001).

Esta hipótesis también integra el tratamiento de las depresiones, de tal manera que el tratamiento crónico con AD activa el CREB y el BDNF, protegiendo las neuronas o bien revertiendo la atrofia o daño, influyendo en la “plasticidad neuronal”. Así, Duman (1998) demuestra que el tratamiento crónico con antidepresivos incrementa la neurogénesis de células hipocámpicas y otros autores (Nibuya 1996; Rosello-Neustad y Cotman 1999) evidencian que los fármacos antidepresivos incrementan la expresión del BDNF en estructuras límbicas.

En definitiva, con el paso de las décadas la eficacia de las moléculas antidepresivas está probada, pero su mecanismo de acción, así como la etiopatogenia de las depresiones, sigue sin conocerse de manera clara. Las teorías evolucionan, se hacen más complejas y se tiene más información. Esto no invalida las teorías clásicas, que se reformulan y se adecuan a los hallazgos que el avance de la investigación nos facilita. De tal manera que las acciones de los antidepresivos seguirán la misma secuencia: en un principio se relacionan con las primeras hipótesis monoaminérgicas, después con los neurotransmisores y finalmente con la regulación de la expresión génica y la plasticidad neuronal.

En lo que respecta al manejo de estos fármacos, desde el punto de vista empírico, se continúan aplicando principios de la neurotransmisión clásica. Así se buscarán acciones más noradrenérgicas en depresiones más inhibidas, o se

preferirán mecanismos duales, por ejemplo en trastornos más resistentes (Stahl, 1998).

## **1.4.ACCION DE LOS ANTIDEPRESIVOS**

### **1.4.1. Acción farmacológica**

La acción común de los antidepresivos (AD) es favorecer la neurotransmisión monoaminérgica, sin embargo sus mecanismos de interacción varían de unas moléculas a otras. Tal y como figura en la tabla 1.2, estas diferentes formas de interaccionar permitirán realizar una clasificación funcional de los antidepresivos agrupados en tres grupos (Richelson E, 2001): 1) AD que inhiben los enzimas que metabolizan los neurotransmisores, 2) AD que bloquean la recaptación de uno o más neurotransmisores y 3) AD que bloquean los receptores presinápticos inhibidores .

El grupo de antidepresivos cuya acción es la inhibición de las enzimas que metabolizan los neurotransmisores, está representado por los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOS). Su mecanismo de acción es el de interferir en el metabolismo de la noradrenalina, la serotonina, y la dopamina, incrementando su disponibilidad (Stahl, 1996). Los IMAOS clásicos son selectivos e irreversibles. Los nuevos son selectivos y reversibles para MAO A o MAO B, siendo moclobemide representativo del MAO A (Samburanis, 1997).

En el segundo grupo, los antidepresivos bloquean una o mas bombas de recaptación de diferentes neurotransmisores, estando representado por: los antidepresivos tricíclicos (ADT), los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), los agentes duales, los inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina (IRNA) y los inhibidores de la recaptación de noradrenalina y dopamina.

Los ADT ejercen su efecto terapéutico gracias a la recaptación tanto de la nordrenalina como de la serotonina, aunque unos ADT como las aminas

secundarias tipo desipramina actúan más a nivel NA, y otros como las aminas terciarias, tipo clorimipramina, actúan más a nivel 5-HT (Stahl 1998; Richelson, 2001).

Los ISRS son los fármacos más utilizados actualmente (Pincus, 1998) e inhiben selectivamente la bomba de recaptación de serotonina. Este efecto produce en primer lugar, un incremento de serotonina en el área somatodendrítica, seguido de una desensibilización de los autorreceptores serotonina 1A, un incremento de la liberación de serotonina en el axón terminal, y finalmente la desensibilización de receptores postsinápticos serotoninérgicos (Charney y cols., 1981; Blier y cols., 1987; Stahl, 1998).

Los agentes duales son fármacos que se caracterizan por su acción mixta a nivel noradrenérgica y serotoninérgica. Están representados por la venlafaxina y la duloxetina. Ambas inhiben la recaptación de serotonina, de noradrenalina y en menor medida de la dopamina, sin embargo con diferente intensidad. Así la duloxetina a bajas dosis ya ejerce acción dual (Schatzberg, 2003), mientras que la venlafaxina necesita dosis más altas para realizar esta acción mixta.

Los IRNA están representados por la reboxetina. Este antidepresivo realiza un bloqueo selectivo de la recaptación de noradrenalina y presenta un buen perfil de seguridad y buena tolerancia (Mucci, 1997).

Los inhibidores de la recaptación de noradrenalina y dopamina tienen como molécula de referencia al bupropion. Su mecanismo de acción se caracteriza por incrementar el turnover de noradrenalina, y bloquear la recaptación de dopamina. No interacciona con receptores antihistamínicos, ni colinérgicos, ni alfaadrenoreceptores (Feigner, 1999). Esta molécula no se usa como un antidepresivo de amplio espectro (Ascher y cols., 1995), en cambio se utiliza para deshabituación de tabaquismo (Goldstein, 1998).

El tercer grupo es el que ejerce bloqueo de los receptores presinápticos inhibidores. Estos AD producen una acción antagonista a nivel de los adrenorreceptores alfa 2 présinápticos, consiguiendo la liberación de NA y serotonina. El antidepresivo que representa este grupo en la actualidad es la mirtazapina, denominado en la literatura científica como “NaSSA”, “Noradrenergic and specific Serotonergic antidepressant” (Stahl SM, 1997). La mirtazapina bloquea los receptores 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2c</sub>, y 5HT<sub>3</sub>, y los Alfa 2 adrenoreceptores. Gracias a este efecto farmacodinámico se minimizan efectos secundarios de tipo gastrointestinal y de inquietud psicomotriz, característicos de los ISRS (Preskorn, 1997).

Tabla 1.2 Clasificación funcional de los antidepresivos:

<b>FUNCIÓN</b>	<b>ANTIDEPRESIVO</b>
<b>Inhiben enzimas que metabolizan neurotransmisores</b>	
Inhibidor monoamino oxidasa	Isocarboxazida Fenelzina Tranylcypromina
<b>Bloquean la recaptación de neurotransmisores</b>	
Bloqueo del transporte de norepinefrina	Amoxapina Desipramina Doxepina Maprotilina Nortriptilina Protriptilina Reboxetina
Bloqueo del transporte de serotonina	Citalopram Fluoxetina Fluvoxamina Paroxetina Sertralina
Bloqueo del transporte de norepinefrina y serotonina	Amitriptilina Clomipramina Imipramina Trimipramina Venlafaxina Duloxetina
Bloqueo del Transporte de Dopamina	Bupropion
<b>Bloquean los receptores presinápticos inhibidores</b>	
Bloqueo Receptores 5HT2A	Mirtazapina Nefazodona Trazodona

Modificado de Richelson 2001.

### **1.4.2 Acción clínica**

Aunque la acción de los antidepresivos es compleja, los efectos clínicos, tanto los terapéuticos como las reacciones adversas, están motivados por su actuación a nivel sináptico (Richelson, 2001).

Los efectos adversos se producirán de forma temprana a la toma del antidepresivo, y el efecto terapéutico al cabo de unas cuatro a seis semanas, después de que se produzcan diferentes mecanismos de adaptación como la desensibilización de receptores (Briley, 1993).

El bloqueo del transportador de neurotransmisor es la acción relacionada con el efecto terapéutico del antidepresivo. Este bloqueo es más o menos potente en función del tipo de antidepresivo, sugiriéndose que para patologías, como el trastorno Obsesivo Compulsivo, el bloqueo de transportador de serotonina tiene que ser más potente (Murphy, 1989).

El bloqueo del transportador de serotonina puede ocasionar los efectos secundarios siguientes:

- Ansiedad y crisis de pánico por estimulación 5HT<sub>2</sub> en las vías que se proyectan al hipocampo y cortex límbico (Stahl, 1998).
- Acatisia y agitación, cuando se estimulan los receptores 5HT<sub>2</sub> en las vías que se proyectan a ganglios basales (Hamilton y Opler, 1992).
- Insomnio y mioclonus nocturno por estimulación de receptores 5HT<sub>2</sub> a nivel de centro del sueño (Dorsey ,1996).
- Efectos gastrointestinales, por estimulación de receptores 5HT<sub>3</sub>, a nivel central e intestinal (Stahl, 1998).

- Disfunción sexual, al ejercer la serotonina inhibición en las vías mesolímbicas dopaminérgicas (Rosen y cols.,1999).
- Sd serotoninérgico cuando se combina con IMAOs, o precursores de triptófano, (Steiner y Fontaine,1986).
- Otros efectos poco frecuentes son casos de reacciones paranoides (Mandalos y Szareck,1990) y de incremento de las preocupaciones suicidas (Hamilton y Opler,1992).

El bloqueo del transportador de dopamina, ejercido por bupropion, y en menor medida por sertralina, puede beneficiar al enfermo de Parkinson. Sin embargo, en algunas ocasiones puede precipitar reacciones psicóticas (Golden y cols., 1985; Popli y cols. 1997).

La unión a otros receptores específicos motivarán diferentes efectos secundarios:

- Hipotensión y taquicardia refleja por bloqueo de los receptores Alfa 1 adrenérgicos (Feihgner ,1999).
- Sedación y aumento de peso por bloqueo de receptores antihistáminicos, (Stahl,1998).
- Efectos anticolinérgicos por bloqueo receptores muscarínicos, siendo el más potente la amitriptilina, y la paroxetina el más potente entre los ISRS (Richelson, 2001)
- Bloqueo de receptores serotoninérgicos, 5HT3, por mirtazapina, revierten efectos digestivos de ISRS (Stimmel, 1997).

## 1.5. LA EFICACIA DE LOS ANTIDEPRESIVOS

Tal y como se ha visto en anteriores apartados, cada día se disponen de nuevas moléculas de antidepresivos, sin embargo esto no se refleja en un aumento de la eficacia de los tratamientos. Esto se evidencia al revisar diferentes trabajos en estos últimos 20 años en los que se incorporan las nuevas moléculas antidepresivas. Así, Prien y cols. (1984), en pacientes con depresión unipolar tratados con imipramina obtienen una respuesta del 47%. Fava (1996), en un metaanálisis realizado entre los años 1993-1995, obtiene unas tasas de no respuesta entre 29-46%, analizando el conjunto de antidepresivos (ADT, ISRS y duales) en un tiempo y dosis adecuadas. Nelson (1998), en una revisión de 102 estudios con ADT, obtiene una respuesta del 51%, y en 39 estudios con ISRS la respuesta hallada es de 47%. Thase y cols. (2001), en estudio comparativo de tasas de remisión entre venlafaxina e ISRS, obtienen una tasa del 45% en el primer grupo y un 35% en el segundo. Y Fava (2003) refiere que en el primer tratamiento (no especifica familia de AD) los pacientes responden en un 60-40%.

Esta situación motiva que además de buscar estrategias alternativas para mejorar respuesta, se plantee una revisión conceptual y se defina que es respuesta y no respuesta a un antidepresivo.

Se podría decir que un paciente presenta respuesta cuando retorna a su estado "normal", es decir, está libre de síntomas y, en oposición, presenta "no respuesta" cuando no responde al tratamiento. Sin embargo, cuando se tiene que utilizar un parámetro de medida que defina la respuesta, entonces aparecen controversias al apreciar un salto entre los hallazgos obtenidos en los ensayos clínicos, y "lo que se ve" en la asistencia clínica. Así, clásicamente se consideraba que se producía respuesta al tratamiento antidepresivo si se lograba la reducción del 50% en la puntuación de la escala de Hamilton o de la Escala de Montgomery-Asberg (MADRS) respecto la puntuación global. Sin embargo en la práctica clínica se constató que este criterio no era sinónimo de recuperación, pues a pesar de esta

reducción existían síntomas residuales (Thase, 2003) y además, se detectaban en la mitad de los pacientes que habían mejorado con el primer tratamiento (Sackeim, 2001). La presencia de estos síntomas residuales tiene su repercusión en la clínica, ya que los pacientes con estos síntomas presentan mayor deterioro funcional, con disminución de su rendimiento laboral y de sus capacidades de adaptación relacional, y con un mayor riesgo de suicidio y de cronicidad del trastorno afectivo (Hortwath, 1992; Judd,1997).

Por este motivo, la evaluación de la eficacia clínica de los antidepresivos no es fácil (Sackeim, 2001) y se hace necesaria la estandarización de los conceptos de remisión, respuesta, respuesta parcial, no respuesta y recuperación (Nieremberg, 2001), (ver tabla1.3).

En definitiva, actualmente, el objetivo es obtener la mayor reducción en las puntuaciones de las escalas de valoración de depresión, tanto en la investigación de las nuevas moléculas, como en el terreno asistencial. De esta manera se intentará conseguir la remisión completa y la recuperación total.

Tabla 1.3

<b>Tipos Respuesta</b>	<b>Definición*</b>
Remisión	Ham menor que 7.
Respuesta	Ham reducción del 50% de la puntuación inicial.
Respuesta parcial	Ham reducción 25%-50% de la puntuación inicial.
No respuesta	No se consigue reducir el 25% de la puntuación Ham inicial. No se consigue reducir el 50% de la puntuación Ham inicial. No se consigue Ham a 7
Recuperación	No presencia criterios de episodio depresivo en 8 semanas.

Ham:hamilton

Los parámetros utilizados son el resultado de la puntuación de la escala de Hamilton y el tanto por ciento de reducción de su resultado, respecto a la valoración inicial.

## **2.LA COMBINACIÓN DE ANTIDEPRESIVOS**

### **2.1.DEFINICIÓN Y TÉRMINOS ASOCIADOS**

Joffe (1996) y Fava (2001) definen el término de terapia combinada como el uso de dos antidepresivos con eficacia clínica bien contrastada cuando una depresión no responde o presenta respuesta parcial.

Otros autores, como Thase (1998), también emplean este concepto cuando usan dos tipos de fármacos que se utilizan para patologías diferentes, pero su uso en combinación se aplica para un mismo trastorno. Un ejemplo podría ser utilizar un antidepresivo más un antipsicótico para tratar la depresión con síntomas psicóticos.

Existen otros términos que se usan con un fin parecido o similar: Terapia “adjuntive”, potenciación y terapia de “bridging”.

Así Thase introduce en 1988 el término de terapia “adjuntive” (adjunta), en un artículo de revisión de estrategias de potenciación en depresión que no responde. El interés del término es distinguir las asociaciones de fármacos que tienen como objetivo aliviar los síntomas que acompañan a la enfermedad depresiva. Un ejemplo es el uso de hipnóticos o ansiolíticos con antidepresivos para mejorar el sueño o los síntomas de ansiedad del trastorno depresivo.

La terapia de potenciación adquiere relevancia con Montigny (1983), al utilizar el litio para potenciar la respuesta antidepresiva, pero son Fawcet (1995,1996) y Thase (1998) los que definen acertadamente el concepto de potenciación. Se trata de añadir sustancias no antidepresivas al agente antidepresivo para facilitar o

mejorar la respuesta del trastorno afectivo, por ejemplo sales de litio, buspirona, Hormona tiroidea, o psicoestimulantes.

La terapia de “*Bridging*” (“Terapia puente”) es un término utilizado por Nelson (2003) dentro de las estrategias de combinación. Hace referencia al proceso de añadir un segundo antidepresivo como paso intermedio en la retirada del primer antidepresivo, con el objetivo de evitar la retirada brusca del primer fármaco.

En este trabajo se utilizará el término combinación tal y como son definidos por Joffe (1996) y Fava (2001), ya que como se verá este concepto define una estrategia como tal, distinta de la potenciación, y es una alternativa bien diferenciada en todos los algoritmos y guías que se describirán en este trabajo.

## **2.2. EL USO DE LAS COMBINACIONES CON EL PASO DEL TIEMPO**

En determinadas circunstancias se combinan fármacos para conseguir mejores resultados. Así, en enfermedades cardiovasculares, en enfermedades infecciosas, y en oncología se utilizan asociaciones de fármacos con el objetivo de tratar, por ejemplo, la refractariedad de la hipertensión arterial, las resistencias de las infecciones y determinados estadios de neoplasias.

Esta situación también se produce en los trastornos psiquiátricos y en particular en los trastornos afectivos. Así, se añaden ansiolíticos a los antidepresivos para mejorar la ansiedad, o el insomnio, o se utilizan anticomiciales para estabilizar el patrón afectivo, o se combinan dos antidepresivos para completar la respuesta.

Así, pues, la combinación de psicofármacos, y en particular de antidepresivos, ha sido contemplada en el arsenal terapéutico de los psiquiatras. Sin embargo, estas estrategias se han evaluado de diferente manera en estos últimos 30 años. De tal forma, que si en los años 70 combinar psicofármacos era un estándar de mala práctica clínica, ahora se considera una habilidad para obtener la mejor respuesta clínica con mínimos efectos secundarios (Thase,1998). Esta consideración hace que los conceptos evolucionen y actualmente se hable de polifarmacoterapia en lugar de polifarmacia (Thase 1998).

Con el paso de los años se han ido describiendo diferentes estrategias cuando una depresión no responde: optimizar y ajustar la dosis, o cambiar de molécula antidepresiva por otra, o potenciar con un agente no antidepresivo, o combinar con otro antidepresivo.

Así, si se analiza históricamente, se observa como se consolida la combinación de antidepresivos y como adquiere relevancia cada vez que aparece un nuevo perfil de antidepresivo:

- En 1965, Gander defiende el uso de combinación de IMAOs y ADT.
- En 1969 Prange y cols., demuestran la eficacia del uso de la hormona tiroidea en depresiones refractarias.
- En 1971 Spina utiliza la combinación de antidepresivos tricíclicos con buena respuesta.
- En 1974 Lingjarde y cols. demuestran el efecto beneficioso de la combinación de litio y antidepresivos tricíclicos.
- En 1986 Kielhoz defiende el uso de la combinación de antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos.
- En 1987 Ayd y Zohar valoran el uso de metilfenidato para el tratamiento de la depresión resistente.
- En 1989 Weilburg defiende la combinación de ISRS y antidepresivos tricíclicos.
- En 1994 Artigas y cols. publican el primer trabajo en el que un agonista 5HT1A, el pindolol, es utilizado para mejorar la respuesta antidepresiva.

Así, pues, en el tratamiento de las depresiones se diferencian tres fases. La primera viene definida por el uso de AD de mecanismo de acción amplio espectro, en una segunda fase aparecen las moléculas de mecanismo selectivo, y en una

tercera, la utilización de moléculas con mecanismos de acción farmacológica de tipo dual. En cada uno de estos momentos (años 1965 y 1990) la combinación de antidepresivos adquiere relevancia. Y es sobretodo en la década de los 90, con el uso generalizado de los ISRS (Amsterdam, 1996; Nelson 1998) cuando la estrategia de combinar AD adquiere mayor notoriedad. Esto es así al evidenciarse en diferentes trabajos que algunos pacientes en tratamiento con ISRS no responden y en cambio sí lo hacen al combinar con fármacos noradrenérgicos o al tratarse con fármacos de amplio espectro:

- El grupo danés para el estudio de antidepresivos (Danish University Antidepressant Group, 1986, 1990) demuestra mejor respuesta con clorimipramina que con paroxetina, y citalopram.
- Seth (1992), en una muestra de pacientes que habían sido resistentes a fluoxetina, sertralina, o fluvoxamina, observa que todos presentan buena respuesta al añadir nortriptilina.
- Anderson (1994) compara pacientes tratados con ADT frente a otros tratados con ISRS, y observa que el grupo tratado con clorimipramina es el de mejor respuesta.
- Poirer y Boyer (1999), en un ensayo doble ciego, obtienen mejor respuesta con venlafaxina vs paroxetina en pacientes con depresión resistente.
- Thase y cols. ( 2001), en un análisis de diferentes estudios, de los que obtiene una muestra de 2.045 pacientes tratados con Venlafaxina y diferentes ISRS, compara las tasas de remisión con los diferentes tratamientos, observando el mejor resultado con venlafaxina.

- Goldstein y cols. (2002) , en un ensayo clínico doble ciego de 173 pacientes depresivos, obtiene mejor respuesta con duloxetina que con fluoxetina.

En el periodo actual, con la aparición y el uso de fármacos duales, venlafaxina, mirtazapina, y duloxetina, se plantea una nueva controversia.: ¿es mejor el tratamiento con antidepresivos de amplio espectro o la combinación de AD de mecanismo selectivo?.

La respuesta es que no existen datos, aunque algunos autores, como Nelson (1998), consideran que, si bien combinar y el usar un antidepresivo de amplio espectro puede tener igual eficacia, la combinación ejerce habitualmente un mayor efecto noradrenérgico.

Así, para analizar cuál es la situación actual de la combinación de antidepresivos se revisan:

- Casos y series de casos. Se analizan los trabajos publicados al respecto. De modo especial el mayor número de trabajos de los períodos en que aparecen nuevos fármacos, y sobre todo del período de mayor uso de ISRS.
- Las encuestas de opinión de psiquiatras y los algoritmos de tratamiento de la depresión. Las encuestas está dirigidas a conocer como usan los psiquiatras, en su práctica diaria, los antidepresivos y cuando utilizan las combinaciones. Los algoritmos de tratamiento son herramientas que orientan al clínico en la sistematización de su trabajo, y constituyen un indicador de como se aplican los tratamientos en la asistencia clínica. Como se verá, la estrategia de la combinación es considerada con diferente prioridad en los diferentes algoritmos revisados.

- Los estudios de prescripción. A partir de estos estudios, que analizan la prevalencia de la prescripción múltiple de diferentes fármacos, se infiere como se usan las combinaciones de antidepresivos.

## **2.3. INDICACIONES DE LAS COMBINACIONES**

### **2.3.1. Resistencias**

Los datos aportados en el apartado 1.5 sugieren que en el 40% - 50 % de los casos tratados por trastorno depresivo se deberán plantear nuevas acciones terapéuticas por falta de respuesta al tratamiento.

Autores como Fawcet (1996), Nelson (1998), Fava (2001), Kelsey (2002) y Shelton (2003) defienden la combinación de antidepresivos para facilitar la respuesta o vencer la resistencia, con el objetivo de lograr la máxima recuperación y evitar los síntomas residuales. Estos autores se basan en que la acción de dos moléculas con perfiles neuroquímicos diferentes amplía el espectro de respuesta. Además, están respaldados por trabajos empíricos que demuestran la buena respuesta:

- Weilburg (1989) obtiene una tasa de respuesta del 87% en 30 pacientes con depresión resistente, combinando Fluoxetina y ADT.
- Seth (1992) observa que en el caso de 8 pacientes, que habían fracasado a terapia electroconvulsiva (TEC) y a monoterapia con ISRS, el 100% mejoraron al combinar nortriptilina y fluoxetina.
- Bodking y cols. (1997), en 27 pacientes con respuesta parcial en monoterapia, con Bupropion o con ISRS, obtiene una tasa de respuesta del 70% cuando se combinan.
- Posternak y Zimermam (2001), en un estudio abierto naturalístico de 74 pacientes que no habían respondido a un primer fármaco, obtuvo mejor respuesta al combinar ISRS y ADT que al cambiar de familia.

### 2.3.2 Aceleración de respuesta

La necesidad de conseguir respuestas más rápidas en los tratamientos de las depresiones hace que la estrategia de combinación sea una opción estudiada y recomendada.

Existen evidencias que apoyan esta indicación por ejemplo los trabajos de Baron (1988), de Nelson (1991) y de Besson (2000).

Baron (1988) relaciona la velocidad de respuesta con el incremento de la desensibilización de los betaadrenoreceptores y con la disminución de concentración de AMPc. Este autor desarrolla un modelo experimental animal, analizando muestras de cortex cerebral de ratas que han recibido tratamiento en monoterapia y en combinación. Se estudian cuatro grupos de tratamiento: un grupo control, un grupo tratado sólo con fluoxetina, otro sólo con desipramina, y otro en el que reciben la combinación de fluoxetina y desipramina. Se determinan la densidad de receptores Beta adrenoreceptores y la concentración de AMPc a los 4 y 14 días de tratamiento. Los resultados que se destacan son:

- La disminución de densidad de receptores Betadrenérgicos al cuarto día del grupo tratado con fluoxetina más desipramina (reducción del 27%), respecto del grupo desipramina con una reducción del 14 % a los 14 días.
- La coadministración de los dos antidepresivos produce una disminución mayor en la concentración del AMPc.

A partir de estos resultados, el autor concluye que el tratamiento combinado es útil para tratar de manera más rápida y con mayor eficacia los síntomas de la depresión.

Nelson (1991) realiza un ensayo clínico donde compara un grupo (n=14) que recibe tratamiento con fluoxetina y desipramina, frente a otro (n=54) tratado sólo con desipramina. En este estudio además de obtener mejoría clínica, se aprecia más rapidez en la respuesta. Así, en la primera semana se obtenían tasas de respuesta del 44%, frente al 24% en el grupo de monoterapia.

El trabajo de Besson (2000) se basa, al igual que Baron (1998), en un modelo experimental animal y también demuestra la aceleración de respuesta antidepresiva de las combinaciones. En este estudio se compara grupos de ratas que reciben paroxetina o mirtazapina, o la combinación de ambos antidepresivos. El resultado que se obtiene es que la combinación de los dos fármacos acorta la latencia de la activación de los receptores 5HT1A, sugiriendo que este tipo de combinación sería útil como estrategia de aceleración de respuesta.

### **2.3.3 Mejora de efectos secundarios**

Aunque no es la indicación principal, otra situación que motiva combinar antidepresivos es la de mejorar los efectos secundarios de los pacientes. De tal manera que algunas moléculas antidepresivas son útiles para evitar síntomas provocados por el “fármaco inicial”.

Así, la mirtazapina se combina con antidepresivos serotoninérgicos, mejorando la intolerancia digestiva y la pérdida de apetito ocasionados por los ISRS. Esto se produce gracias a la acción farmacodinámica de la mirtazapina al bloquear los receptores 5HT3 (Wheatley y cols., 1998).

Otro ejemplo sería el bupropion, que se utiliza en combinación para revertir la disfunción sexual ocasionada por los ISRS (Kennedy 2002). Sin embargo, el mecanismo que justifica estos efectos no está claro, y se plantea que los ISRS, al aumentar la concentración de serotonina a nivel de vías mesolímbicas, producen su inhibición afectando a la actividad sexual. En cambio agentes que estimulan dopamina, como el bupropion, activan esta vía favoreciendo la acción sexual (Stahl,1998; Masand y Gupta, 2002).

Por último, las combinaciones de antidepresivos pueden estar indicadas ante ciertos síntomas que acompañan a la depresión. Así, las combinaciones son útiles en las depresiones que cursan con más síntomas de ansiedad e insomnio, (Joffe, 1995).

## **2.4. TIPOS DE COMBINACIONES UTILIZADAS**

### **2.4.1. Combinaciones de Inhibidores de MonoAminoOxidasa (IMAO) y otros antidepresivos**

Éstas son las primeras combinaciones utilizadas. Con esta estrategia se busca la sinergia que provoca el aumento de la cantidad y disponibilidad de neurotransmisor: los IMAOs producen un incremento de la disposición de las aminas al inhibir el enzima responsable de su catabolismo y los antidepresivos tricíclicos actúan inhibiendo la recaptación de los neurotransmisores.

Su recomendación siempre ha sido controvertida debido a efectos secundarios descritos, potencialmente graves, como hipotensión, hiperpirexia y delirium. Posteriormente, estas reacciones adversas se previenen con el orden de introducción de los antidepresivos en la combinación (bien introduciendo primero el ADT, o bien al mismo tiempo) y con el control estricto de la dieta y de la medicación concomitante, sobre todo sustancias con actividad a nivel del SNC.

Sargent (1963), Gander (1965) y Sethna (1974) fueron los primeros en proponer la utilidad de ADT e IMAOS.

Sargent (1963), en 73 pacientes con sintomatología crónica, obtiene respuestas del 86% con mejoría moderada, combinando iproniacida y amitriptilina.

Gander (1965), en una serie de 157 pacientes que no respondieron a uno o más antidepresivos, obtiene respuesta en el 67% de los casos.

Posteriormente, Sethna (1974), en el primer estudio abierto prospectivo, defiende esta combinación en pacientes resistentes, además de realizar una crítica clara acerca de la no recomendación de esta estrategia. Este autor demuestra que las

reacciones adversas comunicadas son debidas a malos usos, como sobredosis, o bien al uso de otras sustancias con actividad sobre el SNC que no están acertadamente indicadas.

Posteriormente, se realizan estudios como el de Schamaus en 1988, donde se demuestra la eficacia y seguridad de la combinación de IMAOs y AD tricíclicos y tetracíclicos en el tratamiento en la depresión resistente. Se describe una serie de 94 casos que han presentado resistencia a dos ensayos farmacológicos de cuatro semanas cada uno, obteniéndose una tasa de respuesta del 68%, con una baja frecuencia de efectos secundarios.

Sin embargo, no todos los estudios evidencian beneficios claros en cuanto a eficacia y seguridad. En ensayos controlados, como los de Davidson y colaboradores (1978) en 19 pacientes con depresión resistente, se compara la terapia electroconvulsiva (TEC) con la combinación de amitriptilina y fenelcina, resultando más eficaz el tratamiento con TEC.

En un estudio de seguimiento de tres años de Berlanga (1995), éste defiende la combinación como forma de ampliar el efecto bioquímico para convertir no respondedores en respondedores. Se evalúa la combinación de isocarboxazida y amitriptilina, con una respuesta inicial del 48% (12 de 25 pacientes). Sin embargo, a los tres años de seguimiento, sólo la mitad, 6 pacientes, continúan respondiendo a la combinación. En este estudio se enfatiza la necesidad de mantener la combinación en el tiempo, ya que, si los pacientes pasan a monoterapia al cabo de 6 meses, se observa una recaída y una nueva recuperación al reinstaurar la combinación.

En cuanto a efectos secundarios, Amsterdam en 1997, en un ensayo abierto donde compara tres grupos de tratamientos combinados de clorimipramina más IMAOS, de ADT con IMAO, y de fluoxetina con ADT, observa igualdad en eficacia pero más efectos secundarios de tipo serotoninérgico en el grupo de IMAOS

+clorimipramina (en 5 de 9 pacientes, un 56%). El interés de este trabajo está en la prevención de efectos secundarios, no recomendando el uso combinado de clormipramina y fluoxetina con IMAOS.

Otra combinación con IMAOS es la de mianserina. Se fundamenta en la sinergia entre ambos fármacos. Schamaus (1988) la indica en las depresiones resistentes, y otros autores como Riise (1988) y Graham (1984) avalan esta combinación para aumentar la velocidad de respuesta antidepressiva. En el estudio de Riise (1988), se destaca que en la serie de 60 pacientes no se aprecia ninguna reacción de hipertemia. En el de Graham (1984), de los 28 pacientes que continúan el tratamiento, se produce respuesta en 22 (el 78%).

La combinación con IMAOS se considera de alto riesgo y peligrosa, aunque se pueden minimizar sus riesgos con un estricto control dietético, administrando los fármacos al mismo tiempo, y evitando las combinaciones con clomipramina, imipramina, tranilcipromina o ISRS.

Este tipo de combinación no se consideraría de primera elección, dado la existencia de combinaciones de antidepressivos más seguras, como por ejemplo, ISRS más tricíclicos, o venlafaxina más mirtazapina. Sin embargo, puesto que se pueden minimizar riesgos potenciales, es una opción a tener en cuenta para tratar depresiones resistentes, sobretodo, en aquellos pacientes con historia afectiva de larga evolución, con rasgos de neuroticismo y con alto nivel de ansiedad, tal y como propone Sethna (1974).

#### **2.4.2. Combinaciones entre antidepressivos tricíclicos**

Son combinaciones que se inician en los años 70 (Spina, 1971), con posterioridad a la combinación de IMAOS y tricíclicos.

El objetivo es activar la sinergia de las vías adrenérgicas y serotoninérgicas, utilizando dos fármacos con una acción predominante por una u otra vía.

Así, Spina (1971) realiza un estudio con cuatro pacientes en los que combina imipramina y desimipramina, obteniendo respuesta satisfactoria en todos los casos a los 30 días.

Kielhoz (1986), uno de los autores más considerados en las estrategias de tratamiento de depresión resistente, también propone este tipo de asociación. En este estudio se realiza la combinación de clomipramina y maprotilina en perfusión endovenosa con la finalidad de potenciar sus efectos, obteniendo una tasa de respuesta del 88% en una serie de 300 pacientes con depresión resistente, 61% de remisiones y 27% de mejorías notables.

Otra combinación bien documentada, y considerada muy segura desde el punto de vista de riesgo de efectos secundarios, es la de ADT y mianserina.

Se basa en que el ADT inhibe la recaptación de NA y 5HT y la mianserina potencia este efecto mediante el antagonismo de los receptores alfa-2 presinápticos. Además, el objetivo de esta combinación es doble: mejorar la falta de respuesta y disminuir la latencia de respuesta. La asociación de ADT y mianserina está apoyada por la publicación de trabajos desde la investigación básica y desde los ensayos clínicos.

El modelo experimental de Klysner y Geisler (1993) es un ejemplo de trabajo de investigación básica, donde se demuestra la disminución de latencia de respuesta antidepressiva, reduciendo el retraso en la regulación negativa de los adrenorreceptores beta cerebrales en modelos animales.

En cuanto a los ensayos clínicos, los diferentes trabajos evidencian tanto la eficacia clínica, como la rapidez de respuesta conseguida con este tipo de combinación.

Así, Lauritzen (1992), en un ensayo doble ciego de seis semanas, de mianserina con imipramina frente a imipramina y placebo (N=40), obtiene mejor resultado con la combinación de mianserina (76% vs 27%).

Medhus (1994) diseña un estudio doble ciego aleatorizado, de tres semanas de duración, en el que compara un grupo de 19 pacientes con placebo+ADT, con el grupo de 18 pacientes de mianserina+ADT. Los ADT empleados son amitriptilina, clomipramina, nortriptilina, imipramina, y doxepina. Obtiene mejorías significativas en el grupo de mianserina versus el grupo placebo.

En cuanto a favorecer la rapidez de respuesta del antidepresivo, Lafont- Lapez (1986) demuestra la rapidez de acción de este tipo de combinación en un estudio controlado a doble ciego. En él compara la combinación de clomipramina con mianserina frente a la de clomipramina y placebo obteniendo una respuesta del 50% en la primera semana .

Para concluir este apartado, decir que es un tipo de asociación que tuvo su relevancia en los años 80, antes de la aparición de los ISRS. Con el aumento del uso, de la prescripción y de la expansión en los años 90 de los ISRS, y con el menor riesgo de potenciación de efectos anticolinérgicos, este tipo de asociación es menos utilizada.

#### **2.4.3. Combinaciones de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y antidepresivos tricíclicos (ADT)**

Es una combinación que se justifica desde el punto de vista de la farmacodinamia y desde la interacción farmacocinética.

Farmacodinámicamente se justifica por la potenciación monoaminérgica, al añadir la acción noradrenérgica al primer fármaco o al potenciar la vía serotoninérgica. Además, la combinación no sólo incrementa la disponibilidad de neurotransmisores, sino también aumenta la desensibilización de los adrenorreceptores Beta. Esta última acción es la responsable de acortar la latencia de respuesta de los antidepresivos, tal y como exponen Baron (1988) y Nelson (1991).

Desde el punto de vista farmacocinético, el objetivo es aprovechar la interacción de los dos fármacos producida a nivel del citocromo P450. Los ADT siguen principalmente la ruta de la hidroxilación vía 2D6, y de la desmetilación vía 2C, aunque ésta en menor medida (Greenblat y cols. 1998). Diferentes ISRS inhiben estas rutas, aumentando los niveles plasmáticos de ADT, lo cual implica mayor eficacia (Levitt y cols. 1999).

Desde el punto de vista empírico, los primeros trabajos se apoyan en los mecanismos farmacodinámicos (Baron, 1988). Así, la primera recomendación de este tipo de combinación corresponde a Weilburg (1989), en un trabajo en el que presenta una serie de 30 pacientes que no respondían a ADT, de los cuales 26, el 87%, mejoraban al añadir fluoxetina. El mismo autor (Weilburg, 1991) realiza un ensayo abierto de 8 semanas en pacientes que no responden a fluoxetina añadiendo bajas dosis de ADT, y obtiene respuesta en 13 de 20 pacientes (65%). Hay que destacar que en 7 de estos 13 pacientes, el 55%, la mejoría se produce en la primera semana después de añadir el segundo antidepresivo.

En posteriores trabajos se confirman estos resultados al obtener mejores tasas de respuesta con la combinación de antidepresivos, que al utilizar cada fármaco de manera individual:

- Nelson (1991), en un estudio abierto comparativo de 14 pacientes con desipramina y fluoxetina, frente a 52 pacientes con desipramina,

éstos mejoraban la refractariedad y además obtenían respuesta más rápida. Respecto a la resistencia, la respuesta en el grupo de combinación era del 71%, 10 de 14 pacientes, frente el 14% en el grupo de pacientes con desipramina, 6 de 42 pacientes. En cuanto a la velocidad de respuesta, las cifras de mejora son notables en el grupo combinación. Así, en la primera semana se obtenía un 44% de mejoría frente al 24% del grupo de pacientes con desipramina, y en la segunda semana 62% vs 35%.

- Seth y cols. (1992) realizan un estudio de una serie de 8 casos que cumplen criterios de depresión resistente, esto es, no presentan respuesta a un antidepresivo a dosis adecuadas o a un tratamiento completo de Terapia Electroconvulsiva. Los autores combinan nortriptilina con sertralina o fluoxetina, y obtienen respuesta en el 100%.
- En nuestro país, Lozano y Jiménez (1994), en un ensayo abierto de una muestra de 11 pacientes que no responden a antidepresivos tricíclicos (amitriptilina, imipramina y clorimipramina), obtiene una tasa de respuesta del 90.9% (10 pacientes) al añadir paroxetina. En este estudio se destaca que se realiza un seguimiento de 3 meses, presentando en recaída 5 casos, el 50% de los pacientes que habían mejorado.
- Zajecka y cols. (1995), en un ensayo abierto de 25 pacientes que no responden a fluoxetina durante cuatro semanas, obtiene una respuesta del 70% (17 de 25 pacientes) al añadir un antidepresivo heterocíclico (amoxapina, doxapina y trazodona), manteniéndose la respuesta durante las cuatro semanas que dura el estudio.

- Mancini y cols. (2002) publica un ensayo abierto de 11 pacientes con trastorno afectivo y trastorno obsesivo compulsivo que están en tratamiento con diferentes ISRS (fluoxetina, fluvoxamina, y sertralina) y empeoran en el tratamiento de su trastorno afectivo. Al añadir agentes tricíclicos con efecto noradrenérgico (clormipramina y desipramina) mejoran 10 de 11 pacientes.
- Nelson y cols. (2004) realizan un estudio controlado, doble ciego, de seis semanas de duración, de pacientes con depresión resistente (no mejoría a dosis equivalente a 150mg de imipramina). Los objetivos del estudio son valorar la eficacia clínica y la rapidez de respuesta de la combinación de un ISRS y un antidepresivo noradrenérgico. Es el estudio más completo, pues valora la eficacia clínica definiendo respuesta y remisión, la rapidez de respuesta, y también tiene en cuenta la determinación de los niveles plasmáticos y los efectos secundarios. Se comparan tres grupos de tratamiento, la combinación de desipramina y fluoxetina (n=13), fluoxetina (n=14), y desipramina (n=12). El interés de este estudio, además de su correcta metodología, es que los resultados obtenidos evidencian una eficacia clínica en el grupo de combinación, en las tasas de remisión (Hamilton menor a o igual a 7), pero no en las de respuesta (disminución del 50 % de la puntuación del Hamilton). Así, las tasas de remisión en el grupo de combinación son de 53.8%, frente fluoxetina 7.1%, y desipramina 0%. Mientras que las tasas de respuesta y parcial respuesta, en el grupo combinación son del 7.7%, con fluoxetina 42.8%, y con desipramina 66.7%. En cuanto a la rapidez de respuesta, no se obtiene un resultado estadísticamente significativo del grupo de combinación frente al resto.

Desde el punto de vista farmacocinético, autores como Levitt (1999) relacionan la eficacia de esta combinación con el incremento de los niveles plasmáticos que

inducen los ISRS. Así, publica un ensayo abierto de 13 pacientes de tres semanas de duración, que habían fracasado individualmente por una lado a desipramina o imipramina, o por otro, a fluoxetina. Cuando se realizaba la combinación del fármaco tricíclico con el ISRS, se obtenía una tasa respuesta del 53% (7 de 13 pacientes), correlacionando mejor respuesta con incremento de niveles plasmáticos de tricíclicos.

De todas maneras los mecanismos farmacocinéticos se han estudiado más en los riesgos de las combinaciones, sobre todo en las de ISRS y ADT, que como causa directa de la mejoría clínica.

Para concluir este apartado señalar que, a pesar de los buenos resultados referidos, estos estudios en general tienen limitaciones metodológicas (Lam y cols.,2002), pues en la mayoría falta grupo control y/o son muestras pequeñas. Además el único estudio controlado y aleatorizado (Fava y cols., 1994) en el que compara en una muestra de 41 pacientes, el aumento de dosis de fluoxetina, el litio más fluoxetina, y la desipramina más fluoxetina. Obtiene mejor respuesta en el grupo de optimización de fluoxetina a 60 mg. Sin embargo, posteriormente Nelson (1995;2004) la rebate criticando la infradosificación del grupo que incluía desipramina.

#### **2.4.4. Combinaciones de bupropion y otros antidepresivos**

El bupropion es un agente que actúa inhibiendo la bomba de recaptación de la dopamina y de la noradrenalina. Es una molécula que se caracteriza por ser activadora y estimulante, con la característica particular de no tener efectos secundarios a nivel sexual. Estas propiedades se utilizan para potenciar la respuesta antidepresiva al complementar la acción de agentes serotoninérgicos como los ISRS, y actuar sinérgicamente potenciando todavía más las vías dopaminérgicas y noradrenérgicas con venlafaxina y mirtazapina.

Es una estrategia de combinación indicada tanto para favorecer la respuesta antidepresiva, como para la mejora de efectos secundarios.

Así, la eficacia clínica se sustenta con trabajos empíricos, como los de Marshall y Liebowitz (1996), Bodking y cols. (1997), Spier (1998), y Kennedy y cols. (2002):

- Marshall y Liebowitz (1996) en un ensayo abierto, de una muestra pequeña de cuatro pacientes, observan que todos presentan respuesta positiva a la combinación de sertralina y bupropion.
- Bodking y cols. (1997), publican una serie de 27 casos, que responden en un 70% (19 pacientes) al combinar bupropion con fluoxetina.
- Spier (1998) realiza un ensayo abierto de 25 pacientes que no responden a ISRS y a venlafaxina. Añade bupropion en combinación con cada uno de ellos y observa respuesta en 12 pacientes de 25 (48%).
- Kennedy y cols. (2002), en un ensayo abierto de ocho semanas de duración, de 18 pacientes, en el que se combina bupropion con ISRS y con venlafaxina, logra mejoría en 14 pacientes (78%), remisión parcial en 9 pacientes y completa en 5.

En cuanto a la segunda indicación referida, mejoría de efectos secundarios, se señalan diferentes ventajas clínicas de la combinación con bupropion. Así, éste sería responsable de mejorar el nivel de energía, la cognición y la motivación, mientras los ISRS serían responsables de mejorar la ansiedad y los síntomas obsesivos (Bodking, 1997; Spier,1998). Otra propuesta beneficiosa de esta combinación es mejorar los efectos secundarios, en concreto la disfunción sexual

causada por los ISRS (Kennedy y cols., 2002). Y finalmente también se emplea esta combinación para reducir la ansiedad y estabilizar los ciclos en pacientes con comorbilidad de trastorno afectivo bipolar y ansiedad generalizada ( Novac, 1992; Haykal,1990).

Concluir que es una opción que en nuestro país sólo tiene indicación para el tratamiento de deshabituación al tabaco. Sin embargo, sí que es utilizada con frecuencia por los psiquiatras americanos, tal como demuestra la encuesta realizada y publicada por el grupo del Hospital General de Masachusets: “The Massachusetts General Hospital augmentation Strategy Survey for Refractory Depression” (Freedman y cols., 2000).

#### **2.4.5. Combinaciones de mirtazapina e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina**

La mirtazapina, aunque podría ser clasificada como un simple antagonista alfa 2, es una molécula con diferentes acciones. Así, tiene acciones proadrenérgicas y proserotoninérgicas debido a sus propiedades de estimular autorreceptores y bloquear heteroreceptores alfa 2 adrenérgicos, estimulando la liberación de serotonina y noradrenalina. También tiene el efecto antagonista de los receptores 5HT2, 5HT3 y 5HT1A.

En esta combinación se aprovecha el efecto farmacodinámico de las dos moléculas, potenciando la vía adrenérgica con mirtazapina y la serotoninérgica de manera doble: con el ISRS inhibiendo la bomba de recaptación, y con mirtazapina bloqueando el receptor alfa 2 antagonista. El objetivo es vencer resistencias, acortar la latencia de respuesta y minimizar los efectos secundarios de ISRS, como ansiedad y efectos digestivos, gracias al bloqueo 5HT2, y 5HT3.

Esta combinación se basa tanto en modelos animales de experimentación como en estudios empíricos.

Un modelo experimental de referencia es el realizado con ratas de experimentación por Besson (2000). En este trabajo se aprecia que la combinación de paroxetina y mirtazapina acorta el período de estimulación de la activación de los receptores postsinápticos 5HT1A y además produce mayor activación que la obtenida con los antidepresivos por separado. Así, en las ratas tratadas solo con paroxetina no se produce excitación en las neuronas piramidales CA del hipocampo, sí en cambio con mirtazapina y más intensamente en el grupo combinación.

En cuanto a trabajos empíricos, se obtienen tasas de respuesta superiores a la monoterapia en los diferentes estudios:

- Carpenter (1999), en un ensayo abierto de cuatro semanas de duración, con 20 pacientes que no responden a tratamiento con un ISRS, obtiene respuesta al añadir mirtazapina en el 55% de los pacientes (11 de 20 pacientes).
- Debonel ( 2000), en un estudio doble ciego aleatorizado, de cuatro semanas, con tres grupos de 20 pacientes tratados con paroxetina, mirtazapina y la combinación de las dos, obtiene tasas de respuestas en combinación con paroxetina del 60% (12 de 20 pacientes) frente a monoterapia sola (49%, 9 pacientes).
- Carpenter (2002) compara, en un estudio doble ciego de cuatro semanas, la adición de mirtazapina o placebo en 26 pacientes resistentes tras tratamiento con un ISRS. Obtiene el 64% (7 pacientes) de respuesta en los pacientes con mirtazapina y el 20% con placebo (tres pacientes), consiguiendo la remisión completa en el 45% de casos del grupo de mirtazapina (cinco de once pacientes), y en un 13% en el grupo placebo (dos de quince pacientes).

En la actualidad es una combinación recomendada por su eficacia y seguridad (STAR-D, 2003; De la Gándara y cols. 2002,2004).

#### **2.4.6. Combinaciones de reboxetina e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.**

La reboxetina es un inhibidor de la recaptación selectiva de la noradrenalina. Su acción terapéutica se basa en la unión al receptor postsináptico Beta 1, en la vía noradrenérgica desde el *locus coeruleus* a la corteza frontal.

Es una opción considerada como eficaz y segura, recomendándose en aquellos pacientes que no responden a un antidepresivo que actúa sólo sobre la vía serotoninérgica, como por ejemplo la adición de reboxetina a un ISRS (Fava, 2000).

En la revisión bibliográfica realizada, también se hallan evidencias científicas respecto las indicaciones de este tipo de combinación, tanto de rapidez de acción, como de eficacia clínica.

La rapidez de acción se apoya en el trabajo de Harking y cols. (1999), donde se demuestra en un modelo de experimentación animal de depresión una mayor rapidez de acción con la combinación de sertralina y reboxetina, que cada molécula por separado.

En cuanto a la indicación de eficacia clínica, hay pocos trabajos empíricos respecto a esta combinación:

- Devarajan y Dursun ( 2000), exponen una serie de cuatro casos, con Depresión Mayor sin respuesta, que mejoran con la combinación de reboxetina y citalopram.

- Rubio y cols. (2003), en nuestro país, en un estudio abierto naturalístico prospectivo, de seis semanas de duración, de una muestra de 34 pacientes en tratamiento con ISRS, que no había respondido, o lo había hecho parcialmente, al añadir reboxetina, se obtiene respuesta del 59.9%, con una remisión completa del 47.1%. Este estudio plantea la utilidad de esta estrategia en los trastornos depresivos que no responden, o lo hacen parcialmente, a los ISRS.

#### **2.4.7. Combinaciones de dos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina**

Es una combinación que busca potenciar la acción serotoninérgica en pacientes que no acaban de mejorar con un ISRS, aprovechando la interacción farmacocinética de los dos agentes.

Es una combinación que no se indica con frecuencia y está apoyada con pocos trabajos desde la evidencia científica (Lam y cols.2000).

Bondolfi (1996; 2000) la utiliza para potenciar el tratamiento en pacientes que no han respondido a las tres semanas a citalopram, añadiendo fluoxetina o fluvoxamina. El autor reproduce dos estudios. El primero (Bondolfi, 1996), en un ensayo abierto de 7 semanas de duración, en una muestra de 7 pacientes, utilizando la fluvoxamina, con una tasa de respuesta del 86%, 6 de 7 pacientes.

En el segundo trabajo (Bondolfi, 2000) se repite el mismo ensayo abierto, de 7 semanas, con una muestra de 11 pacientes que no responden a citalopram, pero en este caso añade fluoxetina con una tasa de respuesta del 73% (8 de 11 pacientes).

Esta estrategia basa su acción en el efecto que ejercen fluvoxamina y fluoxetina, junto con nor-fluoxetina, sobre el citocromo P450 3A4, y 2D6, y sobre CYP 2C19,

en el caso de fluvoxamina, inhibiendo la metabolización del isómero activo del citalopram, el s-citalopram.

Este tipo de combinación se encuentra más en situaciones de cambio de molécula que como estrategia ante depresiones resistentes. De hecho, como se verá más adelante, en la asistencia clínica, al estudiar los algoritmos, sí se contempla el cambio de un ISRS por otro, si éste no responde, pero no como estrategia de potenciación. Por lo tanto no es un tipo de combinación a tener presente.

#### **2.4.8. Combinaciones con moclobemida.**

La moclobemida es un inhibidor reversible de la Monoaminoxidasa A, que no requiere restricciones dietéticas y tiene un perfil farmacológico de seguridad superior a los IMAOs clásicos.

Los trabajos que defienden su uso obtienen diferentes tasas de respuestas :

- Joffe y Bakish (1995), en un ensayo abierto de 11 pacientes que no responden a sertralina y fluvoxamina, obtiene buena respuesta al combinar con moclobemida, consiguiendo una respuesta en el 76% de los casos.
- König y Wolfersdorf (1997), en otro ensayo abierto, de 23 pacientes diagnosticados de depresión refractaria, en tratamiento con amitriptilina, trimipramina y maprotilina, añaden 300mg de moclobemida y obtienen una respuesta en el 57% de los pacientes.

#### **2.4.9. Combinaciones de venlafaxina**

La venlafaxina es una molécula con propiedades de los ISRS (inhibiendo la bomba de recaptación de serotonina) y de los inhibidores de la recaptación de noradrenalina. Por esta razón se la clasifica como antidepresivo dual. Los ADT

también presentan estas propiedades mixtas, sin embargo los agentes duales, no bloquean los receptores Alfa 1, los receptores anticolinérgicos, ni los receptores de histamina.

La venlafaxina también se caracteriza por activar diferentes mecanismos en función de la dosis. A dosis bajas ejercerá función serotoninérgica, a dosis moderadas se añadirán acciones noradrenérgicas y a dosis altas, efectos dopaminérgicos (Sthal, 1998).

Se ha utilizado como agente potenciador de otros agentes antidepresivos como tricíclicos, ISRS, mirtazapina y bupropion .

El objetivo es potenciar las diferentes vías monoaminérgicas de manera sinérgica ejerciendo:

- Potenciación doble de serotonina y noradrenalina con ISRS y tricíclicos.
- Potenciación triple, de serotonina, con noradrenalina, con mirtazapina, (bloqueo de la recaptación, bloqueo alfa 2 y antagonismo 5HT2A).
- Potenciación doble con bupropion de noradrenalina (bloqueo recaptación y bloqueo alfa2) y simple de dopamina (bloqueo de la recaptación).

Los trabajos empíricos que apoyan estas combinaciones son pocos:

- Gómez y Teixidó (2000), en un ensayo abierto de 11 casos de trastorno depresivo que no mejoran con ADT, se añade venlafaxina al tratamiento, obteniendo una respuesta positiva en el 82% de pacientes (9 de 11), y de remisión completa en el 64% (6 de 11). En este estudio se destaca que no se producen incrementos de niveles

de ADT ni de efectos secundarios y que, a los dos años, 7 de 11 pacientes siguen presentando buena respuesta.

- Gonul (2003), en una serie de cuatro casos, describe situaciones de pacientes que no mejoran con monoterapia de venlafaxina y presentan una mejoría completa y mantenida durante 6 meses, con la combinación de la venlafaxina y el ISRS (citalopram, fluoxetina y sertralina).

## **2.5. EFECTOS SECUNDARIOS, CONTRAINDICACIONES E INTERACCIONES DE LAS COMBINACIONES DE ANTIDEPRESIVOS**

La combinación de antidepresivos comporta unos riesgos que el clínico debe conocer y anticipar antes de su elección.

Los riesgos generales de las combinaciones se definen por :

- La propia complejidad del tratamiento, lo cual implica mayor riesgo de polifarmacia y más dificultad en conseguir una buena adherencia al tratamiento.
- Las interacciones farmacológicas que representan el mayor riesgo clínico, con los potenciales efectos secundarios.
- La no utilidad, su eficacia no siempre está demostrada. Así, autores como Fava y cols. (1994) prefieren la optimización frente a la combinación por obtener mejor respuesta.
- El coste económico, pues al emplear más fármacos se produce mayor coste económico.

En los apartados siguientes se describirán los efectos secundarios potenciales, con las interacciones de las combinaciones más frecuentes.

### **2.5.1. Antidepresivos tricíclicos e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina**

Los riesgos de esta combinación se deben principalmente a las interacciones farmacocinéticas. En general se debe a que las dos moléculas siguen la ruta de la metabolización del citocromo P 450.

Así, todos los ISRS interactúan con los ADT, siendo los de más riesgo la fluoxetina y la paroxetina (vía 2D6), seguidos de la fluvoxamina (vía 2C), que actúa inhibiendo la desmetilación, y de la sertralina que es un inhibidor débil 2D6. El citalopram no interactúa y será pues de menos riesgo.

Estas diferencias se evidencian cuando se estudia la correlación de dosis de ISRS administrado en combinación y el registro de concentración de niveles plasmáticos del ADT. Así, según Preskorn (1994; 1996), la sertralina aumenta los niveles de desipramina de un 0 a un 37 %, la paroxetina de un 364% a un 421%, y la fluoxetina de un 380 a 640%.

En 1988, se detectan los primeros casos de interacciones negativas, siendo la fluoxetina el ISRS que más casos tiene registrados, aunque también se describen interacciones negativas con otros ISRS (ver tabla 2.1). Las reacciones más frecuentes son hallazgos de laboratorio sin expresión clínica, aunque con riesgo de toxicidad, pero también se detecta un agravamiento de efectos secundarios y síndromes clínicos de delirium y convulsiones (Preskorn, 1990).

TABLA 2.1. ISRS+ADT interacciones

AÑO	AUTOR	COMBINACIÓN	N CASOS	REACCIÓN
1988	Vaughan DA	Fluox+desi/nort	2	somnolencia, retardo psicomotor anergia
1989	Aranow RB	Fluox+nort/imi/des	5	incremento niveles plasmáticos
1990	Preskorn S	Fluox+desi/imi/doxe	3	convulsiones, y delirium
1991	Westermeyer J	Fluox+desi	3	alteración equilibrio, agudeza visual, temblor intencional
1992	Vandel S	Fluox+Clom/ami/imi	9	incremento niveles plasmáticos
1993	Harter S	Fluvox+ Clom/ami/imi	8	alteración niveles plasmáticos
1993	Barros J	Sertr+desi	1	temblor y ansiedad
1994	Seitfritz E	Fluvox+trimi	1	inducción crisis de pánico
1995	Fava M	Fluox+desi	2	crisis de pánico, visión borrosa, micropsia
1996	Szegedi A.	Fluvox+Clom	2	mioclonias, ECG alterado sin clínica
2002	Gupta S.	Citalo+desi	2	no modificación niveles

Fluox:fluoxetina, Desi:desipramina, Nort:nortriptilina, Clom: clomipramina, Ami: amitriptilina, imi:imipramina. Sertr:Sertralina, Fluvox:fluvoxamina, Citalo: Citalopram

### **2.5.2. Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina e inhibidores de la monoaminoxidasa**

Es una combinación de alto riesgo. Si la mencionamos aquí es por su riesgo potencial de interacción, sobretodo si no se establece el período de lavado adecuado del ISRS.

De hecho, en el año 1988 se registran 3 muertes desencadenadas por la interacción de trancilpromina, cuando se prescribe después de haber realizado tratamiento con fluoxetina (Ciraulo, 1990). Se desarrolla un sd. serotoninérgico: diaforesis, rigidez, hipertermia, hiperreflexia, taquicardia, hipertensión, coma y muerte.

Los fármacos ISRS que presentan mayor riesgo son la fluoxetina y la paroxetina, y entre los ADT, el de mayor riesgo es la clomipramina (Ciraulo, 1990).

### **2.5.3. Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y venlafaxina**

Existen pocos trabajos acerca de este tipo de combinación y menos sobre sus interacciones. Las reacciones adversas descritas en diferentes trabajos son de reacción serotoninérgica (Bathara, 1998) y de tipo anticolinérgico (Brosch 1999).

En el caso del sd. Serotoninérgico, Bhatara (1998) describe un caso en el que la combinación de venlafaxina y fluoxetina produce el acúmulo tanto de las sustancias principales como de sus metabolitos: fluoxetina, norfluoxetina, venlafaxina y O-desmetilvenlafaxina. Se plantea como mecanismo que la interacción de estas moléculas desencadenaría este síndrome al competir por diferentes vías: la fluoxetina inhibe el citocromo P450 2D6 y el 3A/4 , y la venlafaxina se metaboliza por las vías 2D6 y 3A/4.

En cuanto a las reacciones anticolinérgicas, se describen 4 casos que presentan visión borrosa y retención de orina al combinar fluoxetina y venlafaxina (Brosch, 1999).

Se señala la singularidad de la reacción pues ambos fármacos tienen baja afinidad por los receptores muscarínicos, y baja sobreestimulación noradrenérgica, lo cual no favorecería esta reacción. Sin embargo se justifica esta reacción anticolinérgica por la acumulación de metabolitos de O-desmetilvenlafaxina en su forma de isómero R, que tiene una acción más noradrenérgica.

#### **2.5.4. Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina+mirtazapina**

Es una combinación segura, con bajo riesgo, ya que a nivel farmacocinético, la mirtazapina apenas compite por la metabolización en el citocromo p450 metabolizándose por CYP 2 D6,1A2, y 3A  $\frac{3}{4}$ , siendo un inhibidor débil (De Boer, 1996).

Sin embargo, se describen dos casos con historia de depresión resistente que, al combinar mirtazapina, en uno con fluoxetina (Bennazi, 1998), y en otro con fluvoxamina ( Demers, 2001), se produce un sd. Serotoninérgico. El mecanismo que explicaría este síndrome sería la suma de efectos serotoninérgicos de los ISRS y de la mirtazapina.

A nivel farmacodinámico, se recoge un caso de hipomanía por potenciación de sertralina con mirtazapina, que remite al suspender la mirtazapina. El autor la argumenta como algo propio de la mirtazapina, más que como un resultado de la combinación ( Soutullo, 1998).

### **2.5.5. Mirtazapina y venlafaxina**

Es un tipo de combinación que se considera eficaz y segura, siendo incluida en algoritmos de tratamiento de referencia como el STAR\*D (2003).

Las reacciones negativas suceden ocasionalmente. Así, se registra un caso de Sd. Serotoninérgico debido a la combinación de venlafaxina de liberación retardada y mirtazapina (Dimellis, 2002). Esta reacción la explica Dimellis (2002) por una hiperactivación de receptores 5HT<sub>1A</sub>, que produce una hiperactivación serotoninérgica.

### **2.5.6. Mirtazapina y antidepresivos tricíclicos**

Aunque no es una combinación muy utilizada, se describe una reacción secundaria de tipo farmacodinámica. Se aporta un caso (Zedkova, 1998) de aumento de la tensión arterial, HTA, debido a la combinación de amitriptilina y mirtazapina. Según Zedkova (1998), el mecanismo que fundamenta esta reacción es el efecto sinérgico a nivel de conexiones simpáticas de la amitriptilina como agente bloqueador de la noradrenalina y de la mirtazapina como antagonista de  $\alpha$ -2 adrenoreceptores.

### **2.5.7. Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y bupropion**

No es una combinación en la que se hallan registrado incidentes.

Respecto a las interacciones, no se aprecian alteraciones en los niveles plasmáticos de los ISRS (norfluoxetina y paroxetina), en cambio sí se destacan pequeños incrementos de venlafaxina, con riesgo de incremento de la presión arterial diastólica ( Kennedy, 2002).

### **2.5.8. Contraindicaciones de las combinaciones.**

Para finalizar este apartado 2.5 se plantea cuándo están contraindicadas las combinaciones de antidepresivos. En la revisión realizada no se contraindican de manera absoluta, pero si se pueden indicar situaciones a considerar:

- En ancianos, por riesgos de acumulación de fármacos, con los consiguientes potenciales efectos cognitivos (sd confusionales, afectación de memoria), de sedación (riesgo de caída) y de interacciones con otros fármacos, que no siempre conocemos.
- En pacientes con comorbilidad hepática y cardiovascular. A nivel hepático, se puede producir toxicidad por acumulación de fármacos. Y a nivel cardiovascular, por riesgos de arritmia cardíaca y de incrementos de tensión arterial.
- En pacientes con riesgo de suicidio y con trastornos de personalidad, por presentar más riesgo que beneficios, por un abuso de medicación sin estar clara su eficacia clínica en este caso.

En cuanto a consideraciones respecto al tipo de combinación, evitar el uso de IMAOs e ISRS por los riesgos mencionados. Y, también, tener presente las interacciones entre los ISRS y ADT, que, si bien son eficaces y seguras, pueden favorecer efectos secundarios.

## **2.6. UTILIZACIÓN DE LA COMBINACIÓN DE ANTIDEPRESIVOS EN LA PRÁCTICA CLÍNICA**

Hasta aquí se ha revisado el uso de las combinaciones, las indicaciones, los tipos, la eficacia y los efectos secundarios, desde las evidencias científicas. Para conocer más, y saber si se usan las combinaciones de antidepresivos en la asistencia clínica, en los siguientes apartados se estudian otros tipos de trabajos como los algoritmos de tratamiento, las encuestas, y los registros de prescripción.

### **2.6.1.Las combinaciones en los algoritmos de tratamiento**

Los algoritmos son reglas basadas en métodos deductivos (Gilbert y cols. 1998;Trivedi, 2003) y tienen como objetivo orientar al psiquiatra en la mejor elección de tratamiento, qué pasos realizar cuando no hay respuesta y cuando es necesario el cambio de estrategia.

Su ámbito de aplicación puede ser para trastornos concretos, como por ejemplo la depresión o la esquizofrenia, o bien para orientar ante situaciones difíciles como las depresiones que no responden (Gilbert 1998, Rush 1999).

La regla principal es que, en un primer paso, los pacientes tienen que recibir el tratamiento más sencillo, eficaz y seguro, aconsejando la monoterapia (Rush 1998; Schulberg,1999). Si el paciente no responde, el siguiente paso es incrementar el nivel de complejidad del tratamiento. Por ejemplo, cambiar a otro fármaco con más riesgo de efectos secundarios o bien considerar otras opciones como potenciar o combinar con otros fármacos.

La revisión de los diferentes algoritmos y pautas de actuación da una visión de cómo se utilizan los diferentes tratamientos en la práctica clínica (Klinkman, 2003).

En nuestro caso, la revisión de cómo son consideradas las combinaciones de antidepresivos por los diferentes algoritmos y pautas de actuación será un indicador acerca de su uso en la práctica clínica.

Entre los algoritmos hay diferentes experiencias: algoritmos de depresión resistente de Amsterdam y cols. (1996), los estadios de Thase y Rush (1997), The Texas Medication Algorithm project", TMAP, (Crismon y cols.,1999); el árbol de decisión de Vallejo y Urretavizcaya (1999;2000); el protocolo de trastornos afectivos de Alvarez y cols. (1999); la guía de Recomendaciones Terapéuticas RT-II de Catalunya (Soler Insa y Gascon, 1999), la "secuenciación de Hirschfeld" (Hirschfeld y cols., 2002), la "Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression" (STAR\*D 2002, Fava 2003); la guía de tratamiento de la depresión mayor de la "American Psychiatric Association" (APA 2002), el algoritmo de McIntyre (McIntyre, 2003) y la Guía de utilización de las asociaciones de antidepresivos del grupo GEAA (Grupo para el Estudio de las Asociaciones de Antidepresivos) (De la Gándara y cols. 2004).

Todos estos proyectos proponen pautas y secuencias de tratamiento, ante el paciente depresivo que no responde, y se basan en la opinión de expertos, o en el consenso de los profesionales, en las evidencias científicas, y en las preferencias del paciente.

#### **2.6.1.1 Algoritmos en depresión resistente de Amsterdam y Hornig-Rohan (1996);(ver figura 2.1)**

J. Amsterdam dirige la unidad de investigación en depresión del Departamento de Psiquiatría de la Universidad de Pensilvania y es conocido por su experiencia y sus publicaciones sobre depresión resistente (Amsterdam 1985,1991,1996,1997).

Este autor, en 1996 (Amsterdam y Hornig, 1996), realiza una revisión sobre las opciones terapéuticas en la depresión refractaria. A partir de aquí, recomienda una

evaluación y actuación sistemática delante del paciente resistente, que formula en forma de algoritmo. El objetivo de Amsterdam y Hornig (1996) es que todo clínico realice una evaluación sistemática al tratar este tipo de pacientes, considerando siempre en primer lugar la necesidad de hacer una valoración médica del caso. Esta primera consideración se repetirá en los sucesivos algoritmos que se irán diseñando, tal y como se verá en este apartado 2.6..

En la figura 2.1 se encuentra el algoritmo propuesto, donde, después de la revisión sistemática del paciente depresivo, se indica como primera elección la monoterapia antidepressiva. Aunque, si bien en la figura 2.1 aparece el ADT como primer paso, en el texto el autor no considera que sea necesariamente de primera elección. De hecho, incluso lo desaconseja en los trastornos pertenecientes a los fenotipos bipolares, indicando los IMAOs como antidepressivo de primera elección.

En este algoritmo, cuando el primer antidepressivo falla, se propone ajustar la dosis del antidepressivo tricíclico. En un segundo paso, si no hay respuesta, se propone el cambio de molécula por otro ADT. En un tercer paso, tras nueva reevaluación diagnóstica se plantea la opción de la potenciación. En este paso se incluye añadir sustancias no antidepressivas y la combinación de AD.

Dentro de las diferentes sustancias, litio, metilfenidato, T3 y antidepressivos, se prefiere la potenciación con litio.

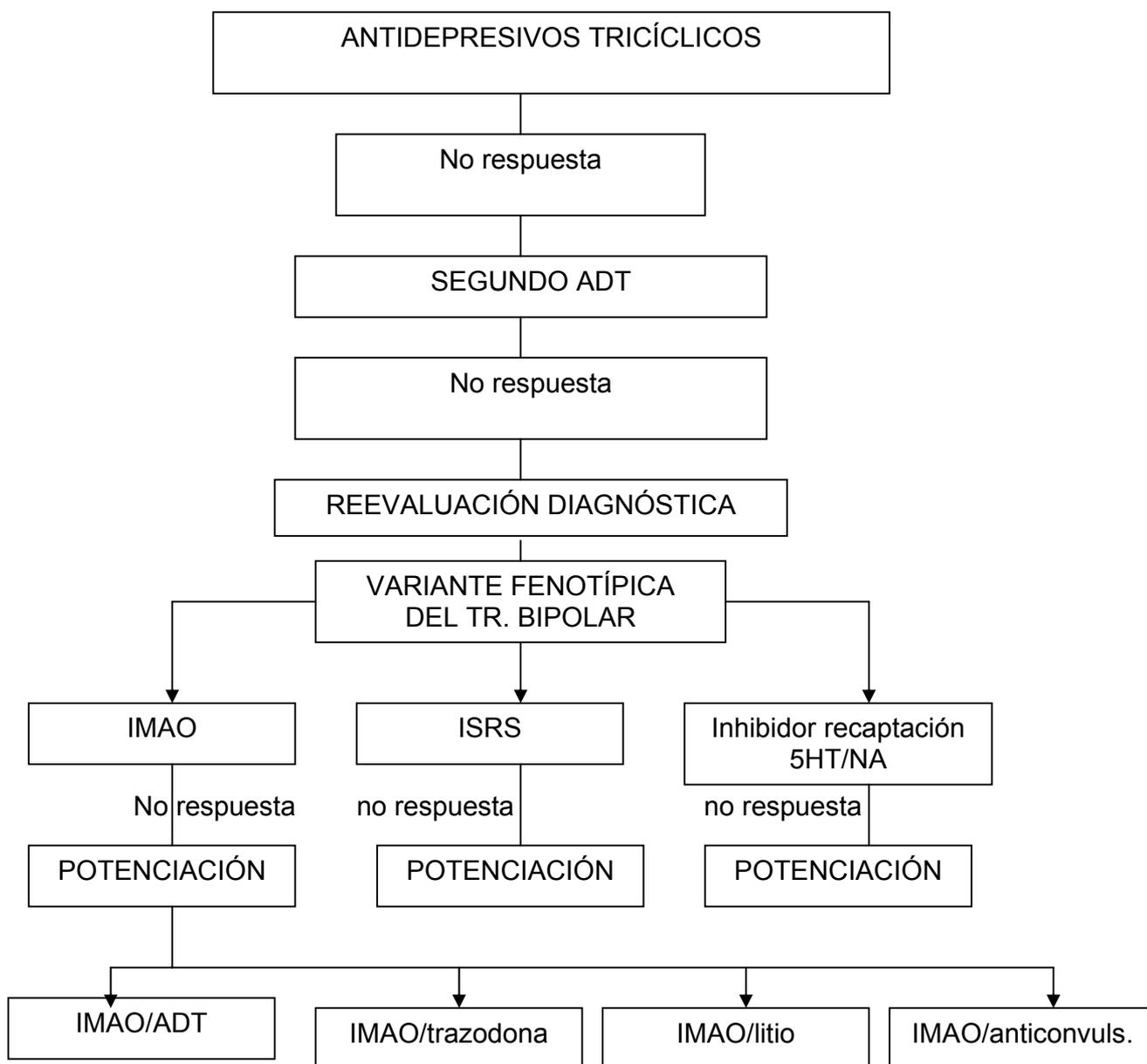
Así, la combinación de antidepressivos no es prioritaria en esta secuenciación, de tal forma que sólo la indica cuando falla la potenciación con otras sustancias como las sales de litio.

El tipo de combinación que se propone es la de ADT e ISRS, pero sin realizar una recomendación de principios activos concretos. Además, en esta situación realiza una advertencia muy clara acerca del riesgo de la asociación entre ADT e ISRS, dadas las posibles interacciones y el potencial incremento de niveles plasmáticos de los tricíclicos.

Por otro lado, llama la atención que se enfatiza en el beneficio de la combinación IMAO y ADT por su eficacia en algunas depresiones resistentes, a pesar de ser una combinación de alto riesgo.

En definitiva es un trabajo donde el autor realiza recomendaciones claras, como la posibilidad de utilizar IMAOs de primera elección. También es muy claro en no priorizar el uso de combinaciones, aunque no las descarta del todo, pues defiende el uso de combinaciones del tipo IMAO y ADT, al opinar que el no considerarlas resta oportunidades al paciente resistente.

**FIGURA 2.1**  
**ALGORITMO DE TRATAMIENTOS DE AMSTERDAM Y HORNIG-ROHAN**



### **2.6.1.2 Los estadios de depresión resistente de Thase (1997)( figura2.2 )**

Michel Thase es profesor del departamento de psiquiatría de la Universidad de Medicina de Pittsburg y Jefe del Servicio de psiquiatría del “Western Psychiatric Institut “. Es un clínico e investigador que ha centrado sus estudios en la evaluación y tratamiento de los trastornos del estado de ánimo, donde se incluyen sus trabajos acerca de estrategias de depresión resistente y de opciones terapéuticas como la combinación de terapias psicológicas y farmacológicas (Thase,1997; 1998; 2001; 2003).

Este autor, en 1996, propone una clasificación de la depresión resistente en el congreso anual americano, “The American Psychiatric Association”. Esta clasificación, publicada un año más tarde (Thase y Rush, 1997), se diseña en forma de estadios, empleando el modelo de clasificación de oncología. De tal manera que, conforme se avanza en el estadio, el proceso es más resistente, lo cual implicará una determinada recomendación terapéutica (ver tabla 2.2). Así, el estadio I será el fracaso de la estrategia más básica y se definirá por la no respuesta al aumento de la dosis, con una duración de 6 semanas, del primer antidepresivo iniciado (un ISRS). Al fallar el ISRS se propone un cambio de familia de antidepresivo, por ejemplo venlafaxina o bupropion.

El estadio II se define cuando el I ha fallado, esto es, cuando no hay respuesta a un ISRS ni a un segundo antidepresivo de nueva generación (venlafaxina o bupropion). Entonces, se propone un tercer antidepresivo, de familia diferente. En este caso, se aconseja el uso de antidepresivos tricíclicos.

El estadio III se produce cuando han fracasado tres fármacos (el ISRS, otro antidepresivo de nueva generación y un antidepresivo tricíclico) y se propone el uso de estrategias como la potenciación, la combinación de antidepresivos y el uso de IMAOS.

En el estadio IV fallan las estrategias de potenciar y combinar, siendo el tratamiento de elección la TEC. Y el estadio V se define cuando falla la TEC. Entonces, se plantean de nuevo combinaciones de antidepresivos del tipo IMAO y antidepresivos tricíclicos o potenciación con anticonvulsivantes o neurolépticos.

Así, las combinaciones de antidepresivos se reservan para el estadio III. Se proponen cuando ha fallado el uso de tres antidepresivos (un ISRS, un AD de nueva generación y un ADT). La combinación recomendada es la de ISRS con aminas secundarias (nortriptilina o desimipramina).

Sin embargo, Thase (1997) muestra dudas sobre la utilidad de esta opción. Así, considera que es más útil como estrategia de transición cuando se produce el fallo de ISRS, que como una estrategia para vencer resistencias. Estas dudas las argumenta por los posibles riesgos cardiovasculares y de interacciones, por las limitaciones metodológicas de los trabajos científicos que la apoyan y porque se cuestiona si no es mejor utilizar antidepresivos con acción dual que combinaciones de dos antidepresivos. Por estas razones, el autor prioriza la potenciación con litio, T3 o metilfenidato, sobre las combinaciones.

En resumen, el artículo es de gran interés por diseñar un sistema de clasificación muy claro, que implica un procedimiento por etapas con el objetivo de vencer las resistencias de las depresiones. Realiza unas recomendaciones y defiende el uso de terapias sencillas. Por esto la combinación no es de su agrado y la reserva como una opción después de la potenciación en el estadio III, y para casos aislados en el estadio V, cuando “casi todo ha fallado”. Así, el orden de secuenciación que recomienda sería optimizar, cambiar, potenciar, combinar, TEC y combinar.

Tabla 2.2:Estadíos de Thase

---

**ESTADIO DE RESISTENCIA ANTIDEPRESIVA (THASE)**

---

ESTADIO I: fracaso a un tratamiento con un antidepresivo, realizado de forma adecuada .

ESTADIO II: resistencia a estadio 1 más fracaso a un antidepresivo de clase diferente al empleado en el estadio 1.

ESTADIO III: resistencia a estadio 2 más fracaso a un tratamiento adecuado con ADT.

ESTADIO IV: resistencia a estadio 3 más fracaso a un tratamiento con IMAO.

ESTADIO V: resistencia a estadio 4 más fracaso a tratamiento con TEC bilateral.

---

**FIGURA 2.2:  
ESTADIO DE THASE,1997. NO RESPUESTA A UN ISRS:**

<p><b>ESTADIO 1:</b> CAMBIAR MONOTERAPIA: Otro ISRS, Bupropion, Venlafaxina</p>
<p><b>ESTADIO 2:</b> CAMBIAR A TRICÍCLICOS</p>
<p><b>ESTADIO 3:</b> Han fracasado a un ISRS, a un segundo AD y a un ADT. POTENCIAR: litio, T3 o pindolol O COMBINAR: Aminas secundarias (notriptilina o desimipramina)</p>
<p><b>ESTADIO 4:</b> UTILIZAR TEC</p>
<p><b>ESTADIO 5:</b> No respuesta a la TEC COMBINAR: IMAOS , ADT Y/O LITIO Y/O PSICOESTIMULANTES. OTRAS: utilizar anticomociales, antipsicóticos.</p>

### **2.6.1.3. Texas Medication Algorithm Project,(TMAP)Crismon y cols. (1999) (Ver figura 2.3)**

Este algoritmo es el resultado de un proyecto impulsado, en 1995, desde el departamento de Salud mental del Estado de Texas, “The Texas Department of Mental health and Mental Retardation”, que ha desarrollado guías y algoritmos de los principales trastornos mentales: esquizofrenia, trastorno bipolar y depresión mayor (Gilbert y cols., 1998).

La importancia de este proyecto es ser el primer trabajo en el que se marca como objetivo el desarrollo y la implementación de unos algoritmos de tratamiento, cuya aplicación será evaluada clínica y económicamente (Rush y cols., 2003).

El desarrollo de los algoritmos se basa en el consenso de profesionales, expertos psiquiatras de Estados Unidos de los ámbitos académico, clínico y de investigación, además de farmacólogos clínicos, administradores del sistema sanitario y contando con la presencia de una representación de usuarios y de sus familias.

El grupo que recibe la tarea de desarrollar el algoritmo de los trastornos afectivos está liderado por A. John Rush, del Departamento de Psiquiatria de la “University of Texas Southwestern Medical Center. Desarrolla dos algoritmos: uno de estrategias para el tratamiento del trastorno depresivo mayor sin síntomas psicóticos y otro para depresiones con síntomas psicóticos. Aquí se hace referencia al primer algoritmo.

Se realiza un diseño del trabajo a realizar, integrando instrumentos de medida de evaluación clínica, calidad de vida y de satisfacción de usuario. Todo ello se acompaña de una serie de publicaciones (Gilbert y cols., 1998; Crismon y cols.,

1999; Toprac y cols., 2000; Rush y cols., 2003), donde se detalla el proceso de elaboración y ejecución de este proyecto.

Una vez consensuado el algoritmo, se realiza un estudio de campo en el Estado de Texas, donde se compararán pacientes que entran en programa *versus* pacientes que no entran en el programa (Rush y cols., 2003).

Así, para la evaluación del algoritmo se analiza una muestra de 356 pacientes con episodios de Depresión Mayor con un seguimiento de 12 meses, de los que 182 entran en programa, mientras 154 son visitados sin seguir este protocolo.

En la figura 2.3 se describen de forma general las cinco etapas que se desarrollan en este algoritmo, evaluando en este caso el tipo de indicaciones farmacológicas. Aquí, al igual que en los anteriores algoritmos, en las dos primeras etapas se propone monoterapia con cambio de antidepresivo, cuando no hay respuesta. Se recomienda indistintamente ISRS, Venlafaxina o bupropion, no incluyéndose hasta la segunda etapa la posibilidad de indicar un ADT.

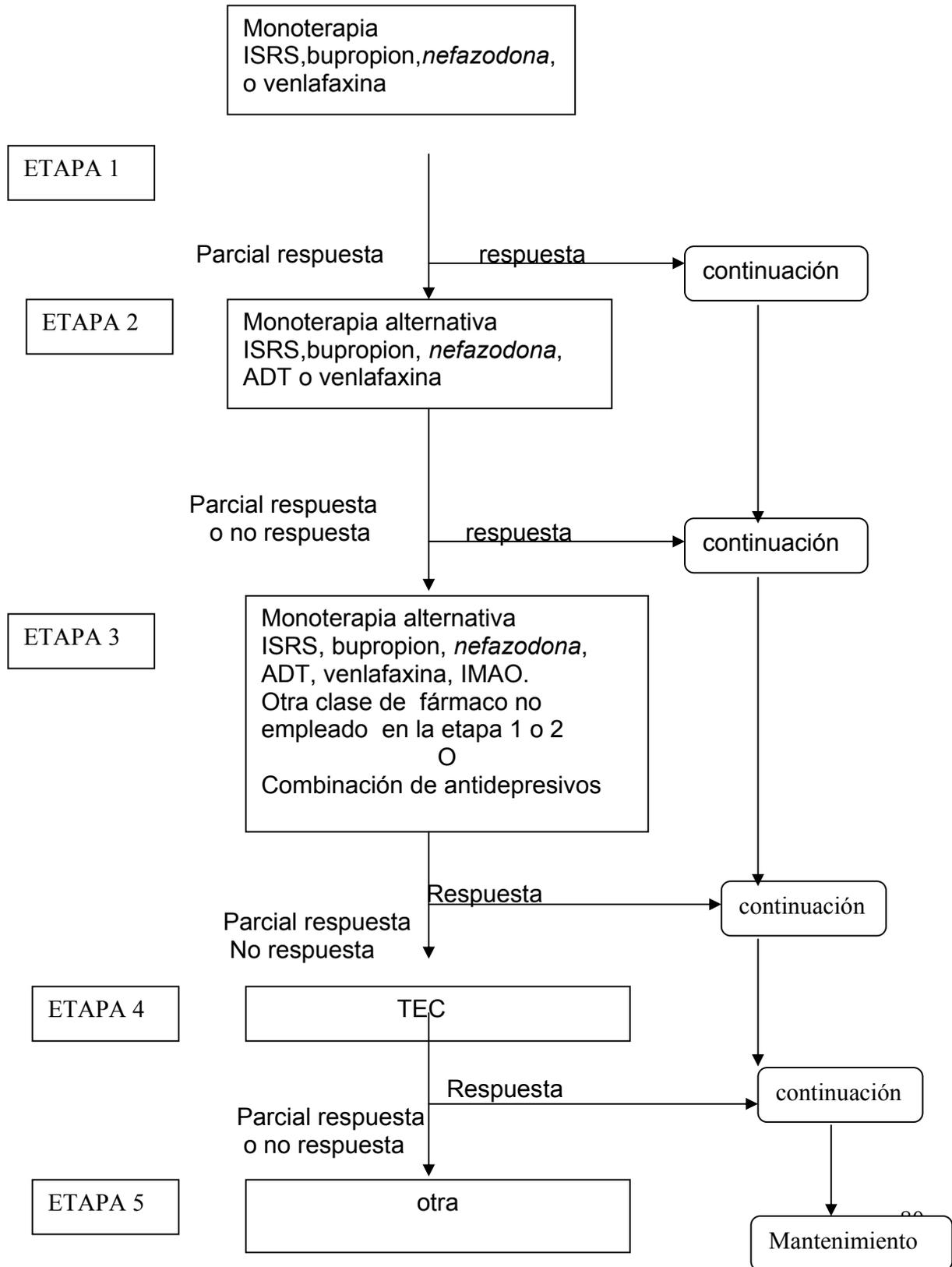
Cuando han fracasado estas opciones, se pasa a la tercera etapa, donde se introducen diferentes estrategias (cambiar, usar IMAOS, potenciar con sustancias no antidepresivas), entre ellas la combinación de antidepresivos, aunque se prefiere el uso de litio, según se refiere en el documento que desarrolla el algoritmo (Crismon y cols. 1999).

En este algoritmo, a diferencia de los anteriores, sí que se ordena el uso de antidepresivos a combinar. Así, en la etapa 3 recomienda un ISRS más un antidepresivo heterocíclico y, si siguen fracasando las alternativas, en la quinta etapa se propone combinación de alto riesgo, IMAO más ADT.

En cuanto a la evaluación clínica de las diferentes estrategias farmacológicas, no se hace una valoración respecto al tipo de moléculas, ni de las combinaciones y

potenciaciones. Sin embargo sí se evalúa el resultado de la aplicación de este algoritmo en los pacientes depresivos. Así, se concluye que, aunque los pacientes mejoren con o sin aplicación del algoritmo, los aspectos cualitativos mejoran mucho más en los pacientes en los que se ha aplicado el algoritmo, como por ejemplo en su funcionamiento general y en su calidad de vida del paciente (Trivedi y cols. 2004).

**FIGURA 2.3**  
**“THE TEXAS MEDICATION ALGORITHM PROJECT (TMAP)” 1999.**  
**ESTRATEGIAS EN EL TRATAMIENTO DEL TRASTORNO DEPRESIVO**  
**MAYOR SIN SÍNTOMAS PSICÓTICOS**



#### **2.6.1.4. Arbol de decisión de Vallejo y Urretavizcaya (1999). (ver figura 2.4).**

El profesor Dr. J. Vallejo, catedrático de psiquiatría de la Universidad de Barcelona y Jefe del Servicio de psiquiatría del Hospital de Bellvitge de Barcelona, y el Dr. M. Urretavizcaya psiquiatra adjunto del mismo servicio, son reconocidos investigadores en el ámbito de los trastornos afectivos. Han desarrollado líneas de investigación acerca de marcadores biológicos y de tratamientos específicos en pacientes con trastornos afectivos (Vallejo y cols., 1987; 2002; Urretavizcaya y cols. 2003), destacando sus buenos resultados en el tratamiento de los trastornos depresivos resistentes.

Estos psiquiatras han propuesto en forma de algoritmos (Vallejo y Urretavizcaya, 1999; 2000) unas recomendaciones empíricas a partir de la experiencia adquirida del conocimiento de los pacientes individuales atendidos en la unidad de psiquiatría de la Ciudad Sanitaria y Universitaria de Bellvitge de Barcelona.

Esta es una guía dirigida a psiquiatras, y orienta sobre cómo escalar el tratamiento en las depresiones resistentes.

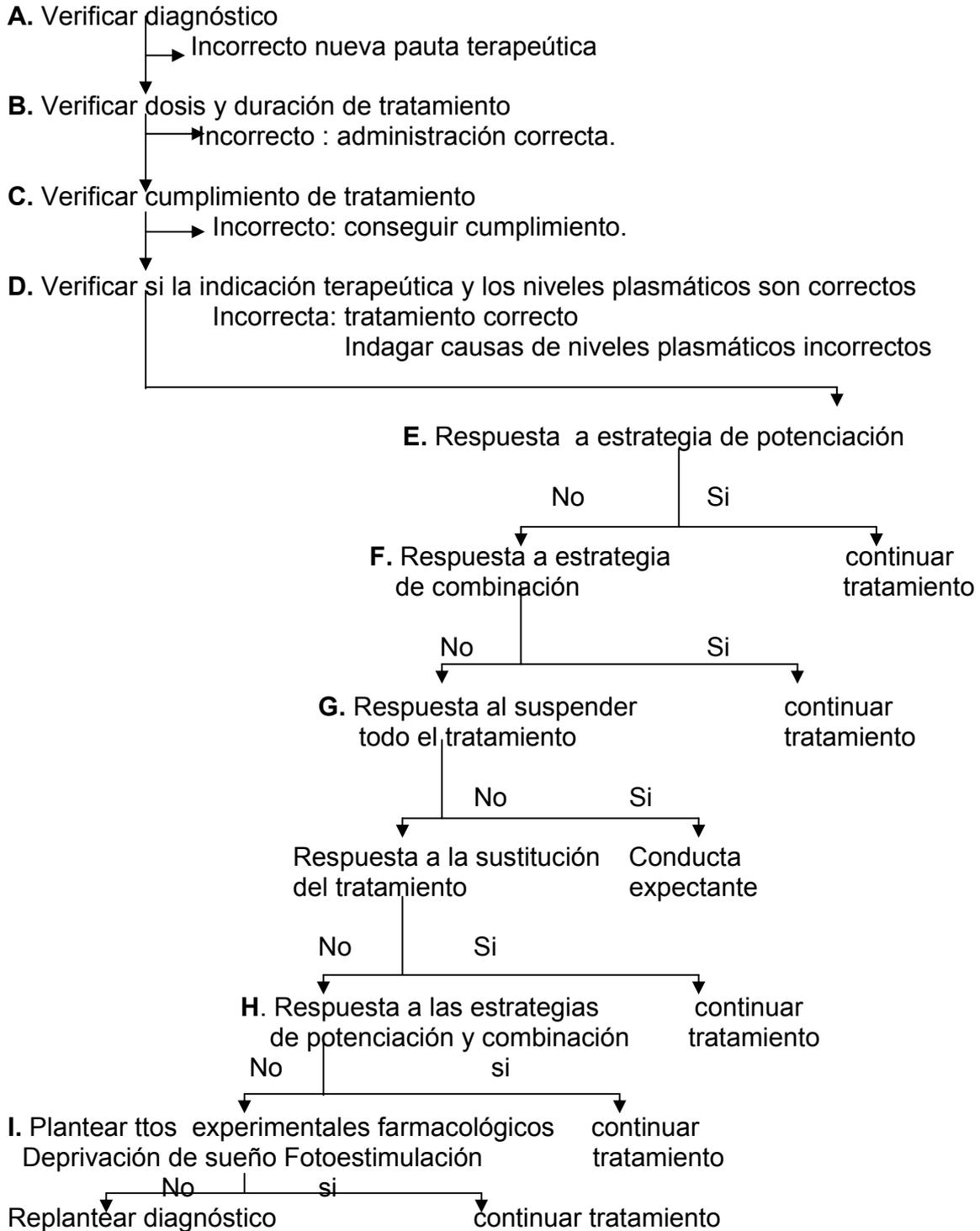
A diferencia de los anteriores, es un algoritmo que no plantea el uso de monoterapia con ISRS o Venlafaxina, pues son depresiones en las que el uso de estas moléculas, en sus dosis máximas, ya ha fracasado. Así, en primer lugar se indicará el uso de antidepresivos heterocíclicos, o IMAOs. Si no se obtiene respuesta, se pasará a la siguiente estrategia, que consiste en potenciar con litio, T3 o Metilfenidato. Y en un tercer paso, si falla la potenciación, se propone la combinación de antidepresivos.

Así pues, estos autores también proponen la combinación en una tercera fase y después de la potenciación. Sin embargo, este algoritmo se caracteriza por realizar recomendaciones específicas de primera y segunda elección. De tal

manera que indican de primera elección la asociación de ISRS y ADT y de segunda elección la combinación de venlafaxina y mirtazapina. Además también aconsejan el tiempo necesario para evaluar la respuesta a la combinación, 4 ó 5 semanas.

**FIGURA 2.4**  
**ARBOL DE DECISIÓN DE VALLEJO Y URRETAVIZCAYA.**  
**TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEPRESIONES RESISTENTES (Vallejo y**  
**Urretavizcaya 1999)**

NO RESPUESTA AL TRATAMIENTO CONVENCIONAL



### **2.6.1.5. Protocolo de tratamiento de trastornos afectivos refractarios en el Hospital de San Pablo. Alvarez y cols.(1999).**

(Figura2.5)

El profesor Dr. E. Álvarez de la Universidad Autónoma de Barcelona y Jefe de Servicio de Psiquiatría del Hospital de San Pablo de Barcelona, es conocido por su experiencia en el conocimiento y tratamiento de los trastornos afectivos, y por sus trabajos relacionados con las estrategias de potenciación con litio y Pindolol ( Artigas y cols. 1994 ; Alvarez y cols. , 1997).

Este protocolo tiene como objetivo orientar en el abordaje del tratamiento de la depresión resistente. En primer lugar, define el concepto de resistencia como “ausencia de respuesta clínica suficiente tras el tratamiento con una dosis de 150mg/día de imipramina o equivalente, durante un mínimo de seis semanas”.

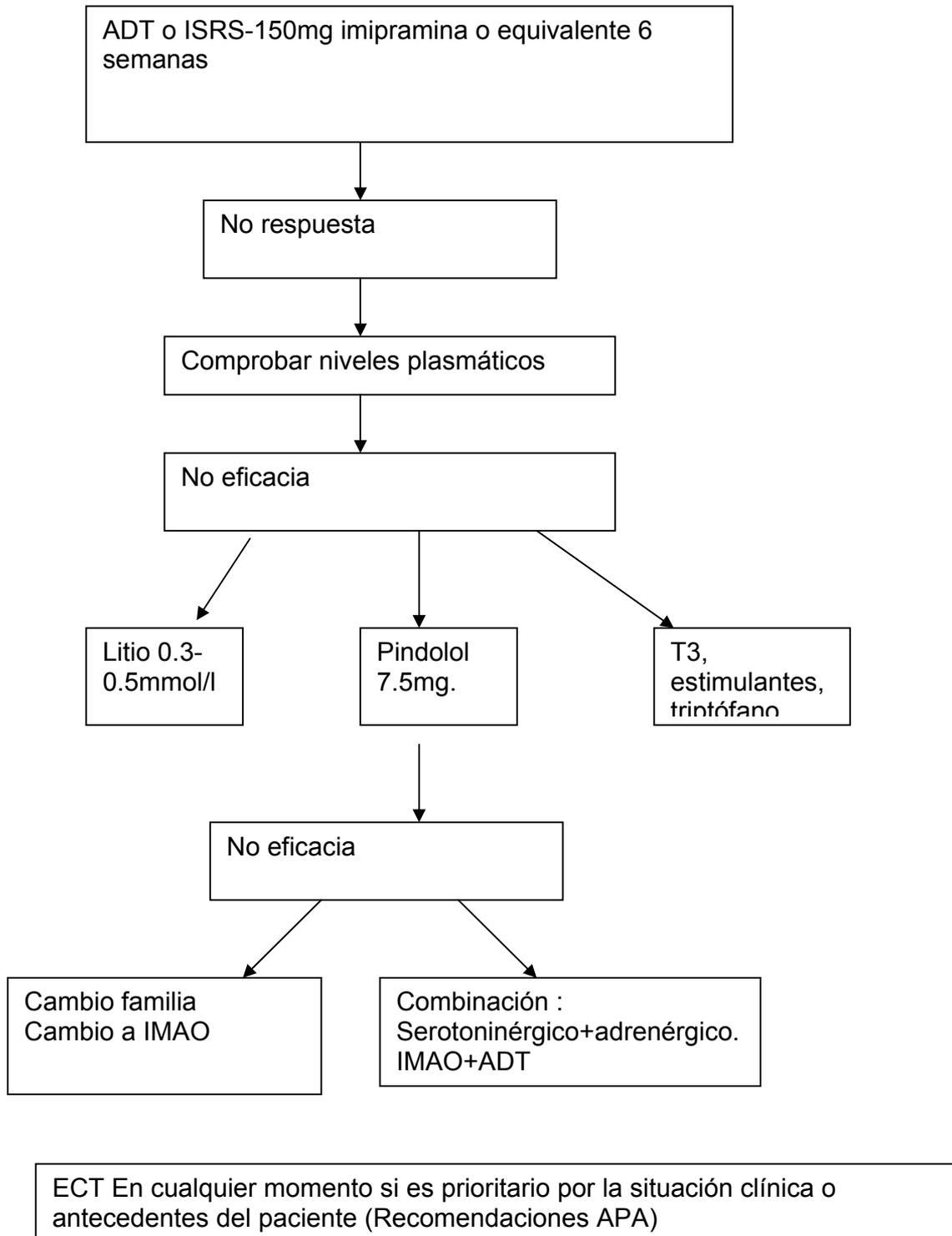
A diferencia de los demás algoritmos, define el término de respuesta como la reducción del 50% de la puntuación del test de Hamilton, o la obtención de una puntuación final inferior a 9 en el citado test.

En un primer paso se recomienda la optimización del tratamiento en curso. Si el paciente sigue sin responder, se plantea la estrategia de potenciación. Aquí se realizaran dos pasos, esto es, primero se potenciará con litio y, si no hay respuesta ,se hará con pindolol.

La opción de combinación se plantea en un cuarto paso. Se recomiendan combinaciones de antidepresivos serotoninérgicos, ISRS y noradrenérgicos (clorimipramina o maprotilina). La opción de cambio de antidepresivos, con la posibilidad de que sea un IMAO, se realizará en una etapa posterior.

Señalar que en la figura 2.5 no se establece ningún orden entre cambio a IMAOs o combinación pero si en en el documento original que contiene el algoritmo (Alvarez y cols. 1999).,

**FIGURA 2.5**  
**DIAGRAMA DEL PROGRAMA PARA EL TRATAMIENTO DE LOS**  
**TRASTORNOS AFECTIVOS RESISTENTES AL TRATAMIENTO: EL T.**  
**DEPRESIVO MAYOR (ALVAREZ Y COLS1999)**



### **2.6.1.6. RTM-II Recomendaciones terapéuticas en los trastornos mentales. Soler-Insa PA, Gascón J,1999 (ver figura 2.6)**

#### **Comité de Consenso de Catalunya en terapéutica de los Trastornos Mentales**

El RTM-2 es una guía de recomendaciones terapéuticas para los trastornos mentales. Esta elaborada por un grupo numeroso de psiquiatras, más de 150, que desempeñan su trabajo en Catalunya. Los diferentes profesionales se agrupan en comisiones de trabajo según su experiencia en patologías y en situaciones concretas. En este momento se está ya confeccionando la tercera edición.

Tal y como editorializa el coordinador de la guía, la confección de estas recomendaciones se realiza gracias a “una estrategia de consenso no de mínimos, que huye de recomendar generalidades”.

El capítulo de trastornos afectivos está realizado por un grupo de 14 psiquiatras, que realizan diferentes recomendaciones en función del tipo de depresión, episodio único, recurrente o distimia y también en función de la respuesta.

Respecto la no respuesta las recomendaciones de la guía (ver figura 2.6), son:

- Combinación con otro antidepresivo de perfil bioquímico distinto.
- Adición de otra sustancia no antidepresiva, con el orden siguiente, litio, T3, o metilfenidato.
- Sustitución.

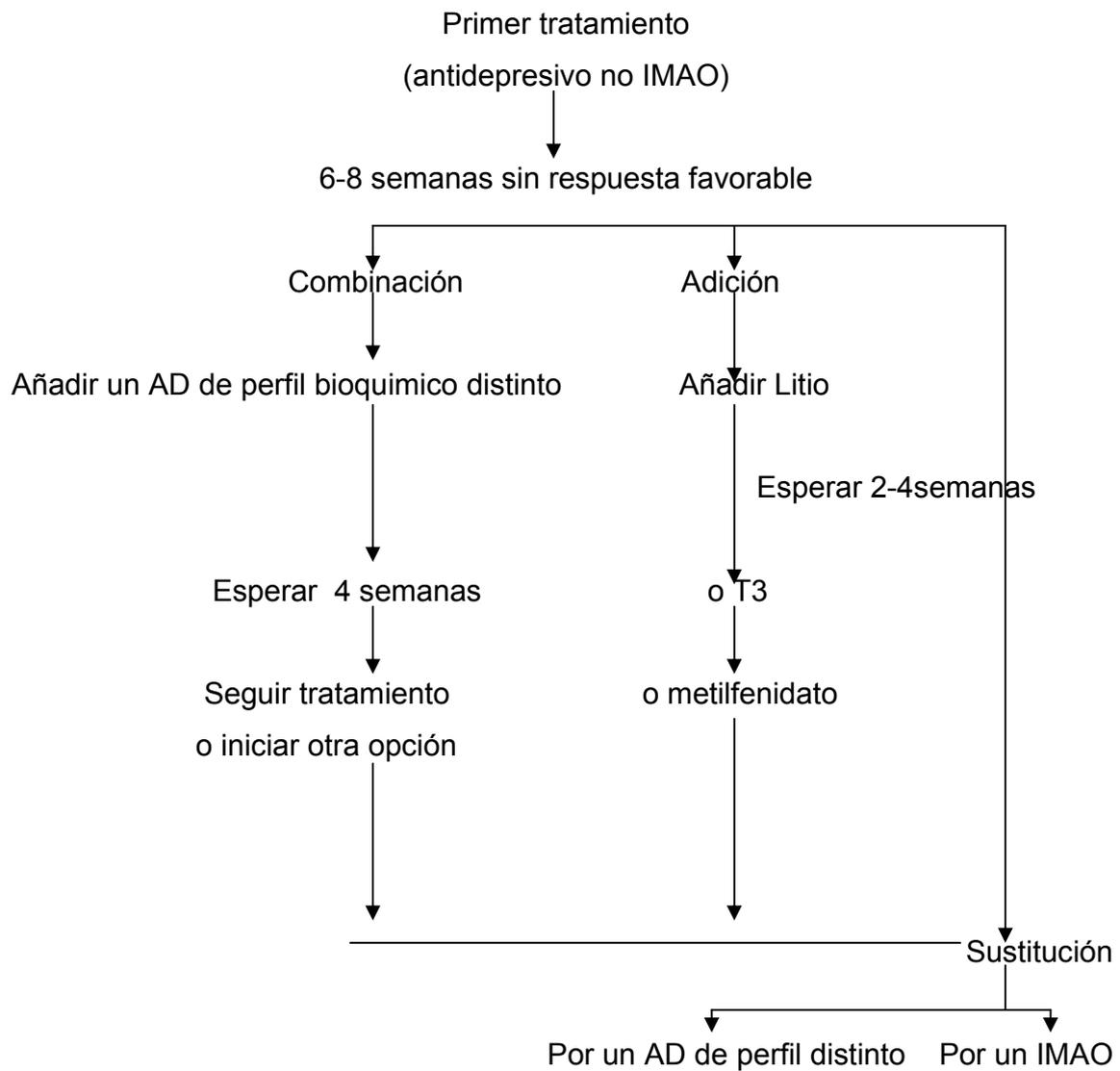
No establece ninguna preferencia entre las diferentes opciones. Así pues, las combinaciones de antidepresivos están reconocidas e incluso pueden ser consideradas de primera opción.

Finalmente a nivel conceptual escoge el término de adición, en lugar de potenciar.

FIG 2.6

RTM -2 RECOMENDACIONES TERAPEÚTICAS EN LOS TRASTORNOS MENTALES. Soler-Insa PA, Gascon J,1999

Comité de Consenso de Catalunya en terapéutica de los Trastornos Mentales.



### **2.6.1.7. Secuenciación de Hirschfeld y cols. (2002) (ver figura 2.7)**

Este algoritmo es resultado del trabajo de consenso de un grupo de psiquiatras de nacionalidades europea y americana, con amplia experiencia en el tratamiento de los trastornos afectivos.

El grupo de trabajo está dirigido por Robert M.A. Hirschfeld, psiquiatra del Departamento de Psiquiatría de la Universidad de Texas, quien ha participado en el proyecto de los algoritmos de Tejas, "Texas Medication Algorithm Project" (Crismon y cols., 1999).

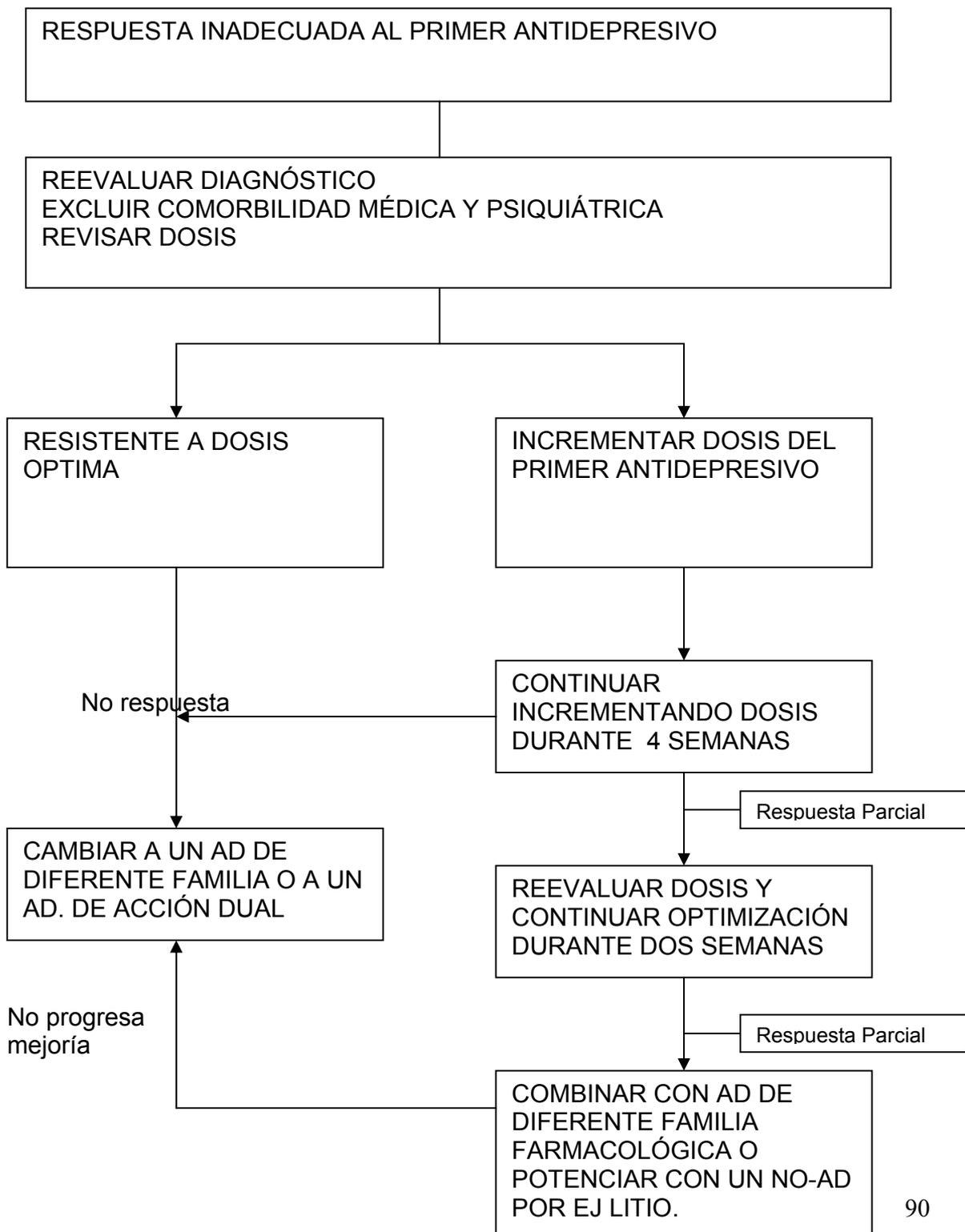
Este grupo consensua un documento que expone en una reunión en Bruselas en julio del 2000 y que posteriormente se publica (Hirschfeld y cols. 2000). En este documento se proponen unas recomendaciones y una guía de actuación para el abordaje del paciente que no responde al tratamiento antidepresivo, sintetizadas en la figura 2.7.

Los investigadores primero definen los conceptos de respuesta (reducción del HAM-D o MADRS, más de un 50%), respuesta parcial (reducción entre un 25-49%), y no respuesta (reducción menor de un 25%).

Esta guía se caracteriza porque prioriza la estrategia de combinación en función de si no hay ningún tipo de respuesta o de si hay respuesta parcial. Así, si no hay respuesta, se aconseja la estrategia de cambio (switch). Por el contrario, si se produce una respuesta parcial, se recomienda la combinación en un segundo paso.

A diferencia del resto de algoritmos no se recomiendan moléculas concretas de antidepresivos para combinar.

**Figura 2.7**  
**SECUENCIACIÓN DE HIRSCHFEL Y COLS, 2002**



### **2.6.1.8. Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression STAR\*D,(2002); (Fava, 2003) (ver figura 2.8)**

El STAR\*D es un estudio impulsado desde el “National Institute Mental Health” de Estados Unidos en el año 2002 (STAR\*D, 2002). El grupo investigador de este estudio está liderado por Maurizio Fava, experto psiquiatra del Hospital de Massachusetts. Además, este grupo está constituido por otros psiquiatras, M. Thase y M. Trivedi, que también han participado en el diseño de otros algoritmos como el proyecto de algoritmos de Texas (Crismon y Trivedi 1999) o el diseño de estadios de resistencia (Thase, 1997) citados en nuestro trabajo.

Este grupo publica un artículo (Fava y cols., 2003) donde se realiza una amplia exposición de la justificación, de las referencias bibliográficas en las que se apoya, y del desarrollo de la secuenciación de este proyecto.

Los objetivos de este proyecto son: analizar los principios teóricos y empíricos de los tratamientos de la depresión, proponer unas pautas de tratamiento, estudiar prospectivamente los costes directos e indirectos de la aplicación de sus recomendaciones y evaluar la opinión del paciente. Para ello se inicia un estudio prospectivo de tratamiento de pacientes depresivos con un seguimiento de 48 semanas (12 semanas de duración de cada nivel de tratamiento si el paciente no responde) de 4000 pacientes (Fava y cols., 2003; Rush y cols. 2004). De esta manera, se aplicarán en la asistencia clínica las diferentes propuestas y se evaluará su resultado.

Las recomendaciones que se proponen en el STAR\*D se caracterizan por :

- Ser intervenciones que se escalonan en cuatro niveles.
- Ser recomendaciones dirigidas tanto a psiquiatras como médicos de familia (estos últimos sólo aplicarán los niveles 1 y 2).

- Proponer fármacos específicos. Así, por ejemplo, en el primer nivel se indica citalopram, ya que es considerado un agente contrastado con buen perfil de tolerancia y seguridad.

En la figura 2.8 se describen las secuencias de este algoritmo. Así en un primer nivel se indica como tratamiento un ISRS, el citalopram. Si no hay respuesta tras seis semanas se pasa al nivel 2. Aquí se propone cambio de molécula o el empleo de una estrategia de potenciación. Como cambio de molécula se propone sertralina, bupropion o venlafaxina. Por el contrario, si se prefiere utilizar la estrategia de potenciación, se plantea añadir bupropion, buspirona o terapia cognitiva. Por lo tanto, en este segundo nivel ya se plantea el uso de la combinación de antidepresivos, aunque se defina como potenciación.

Si estos dos niveles fallan, se plantean otras estrategias de potenciación, indicando en primer lugar el uso del litio, considerando que es un fármaco de uso de especialista, o añadiendo hormona tiroidea. Frente a esta opción se plantea el cambio de antidepresivos por mirtazapina o nortriptilina.

Finalmente, en un cuarto nivel, y si falla todo lo anterior, se propone la combinación de venlafaxina y mirtazapina, con el fundamento de ser una opción segura, eficaz y prometedora.

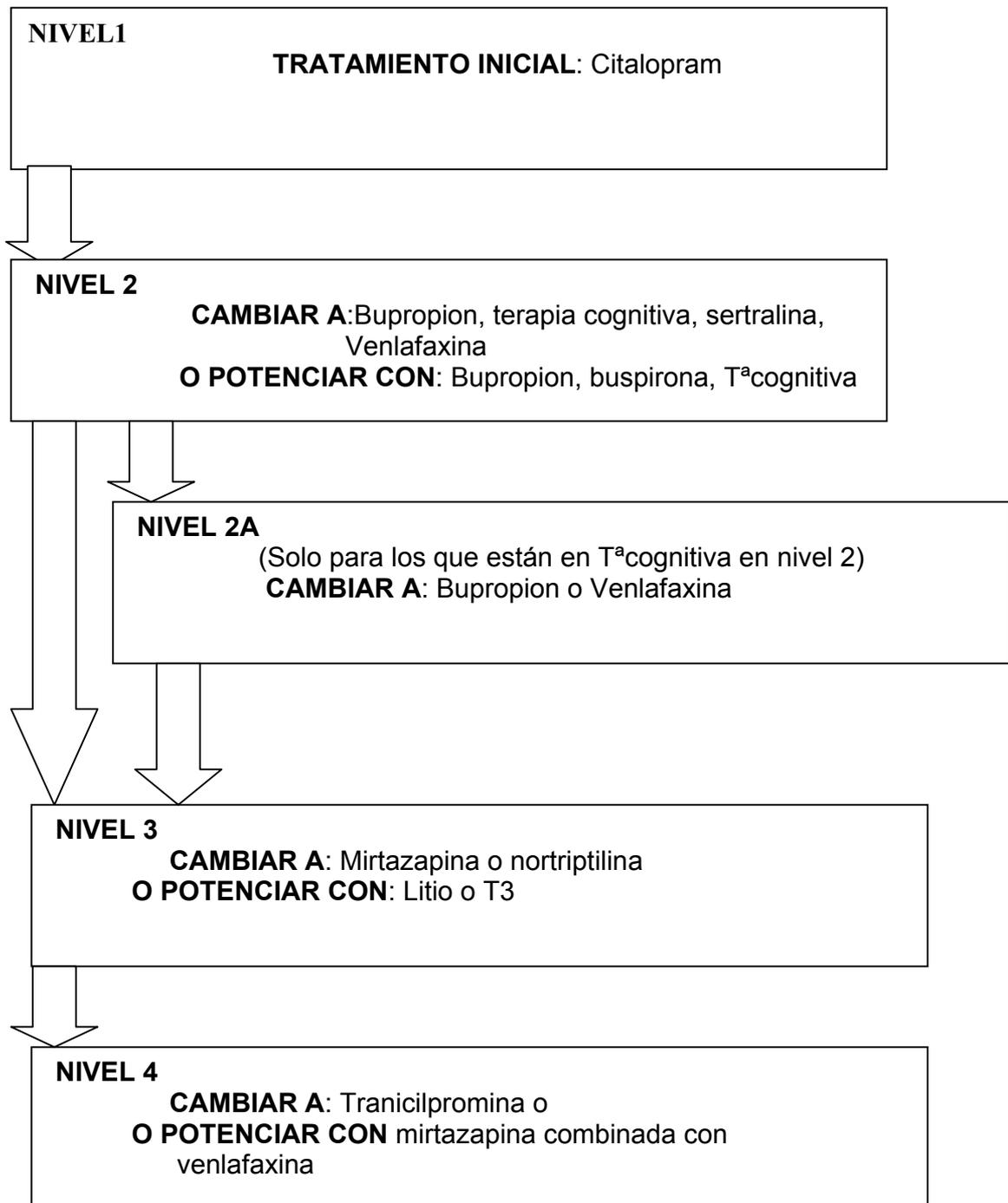
Es un algoritmo muy claro en su inicio, pues realiza la recomendación concreta de un ISRS, el citalopram. Se supone que es así dado que los dos primeros niveles de intervención pretenden ser orientativos tanto para el psiquiatra como para el médico general.

En cuanto a las combinaciones de antidepresivos, en primer lugar señalar que no diferencia entre potenciar y combinar, considerando la adición de antidepresivos como potenciación. Esta estrategia se plantea en el nivel 2, pero sólo con bupropion. De hecho, en el artículo se explicita que en este nivel no se utilizarán

combinaciones de tricíclicos e ISRS, llamando la atención acerca de que en los sucesivos niveles tampoco las recomienda. En el nivel 3 no recomienda antidepresivos en combinación y se reserva esta estrategia como opción final, en el nivel 4, a elegir entre IMAOs o combinación de 4 mirtazapina con venlafaxina.

En definitiva, es el único algoritmo avalado con un estudio prospectivo, aleatorizado y multicéntrico, en proceso de ejecución, supervisado por expertos como M. Fava, M. Thase y A.J. Rush. Esto nos dará una información útil y real acerca de la eficacia de estas intervenciones escalonadas. Sin embargo, es discutible en lo que se refiere a la información y recomendaciones respecto las combinaciones de antidepresivos. Así, recomienda bupropion, como antidepresivo para potenciar en los niveles 2 y 3, mientras que, en la revisión realizada en el apartado de tipo de combinaciones, el bupropion se utiliza más para reducir efectos secundarios. También llama la atención que no se utilicen como “potenciadores” tricíclicos ni heterociclicos, pues, aunque en todos los algoritmos se advierte de sus riesgos, se recomienda tenerlos presentes. De todas maneras, los resultados del estudio serán los que ayudarán a mejorar esta secuenciación.

**Figura 2.8**  
**ALGORITMO STAR\*D,2002:**



#### **2.6.1.9. Guía clínica para el tratamiento del trastorno depresivo mayor (“American Psychiatry Association” 2002) (ver figura 2.9)**

Como su nombre indica, es la guía oficial y de referencia de la psiquiatría americana, dentro del conjunto de guías de tratamiento que esta Asociación desarrolla para los principales trastornos mentales, y cuyo objetivo general es mejorar el tratamiento de los pacientes.

Estas guías son herramientas para orientar principalmente al psiquiatra clínico, pero también a otros especialistas o médicos generalistas, sobre los tratamientos más adecuados, basados en las evidencias científicas.

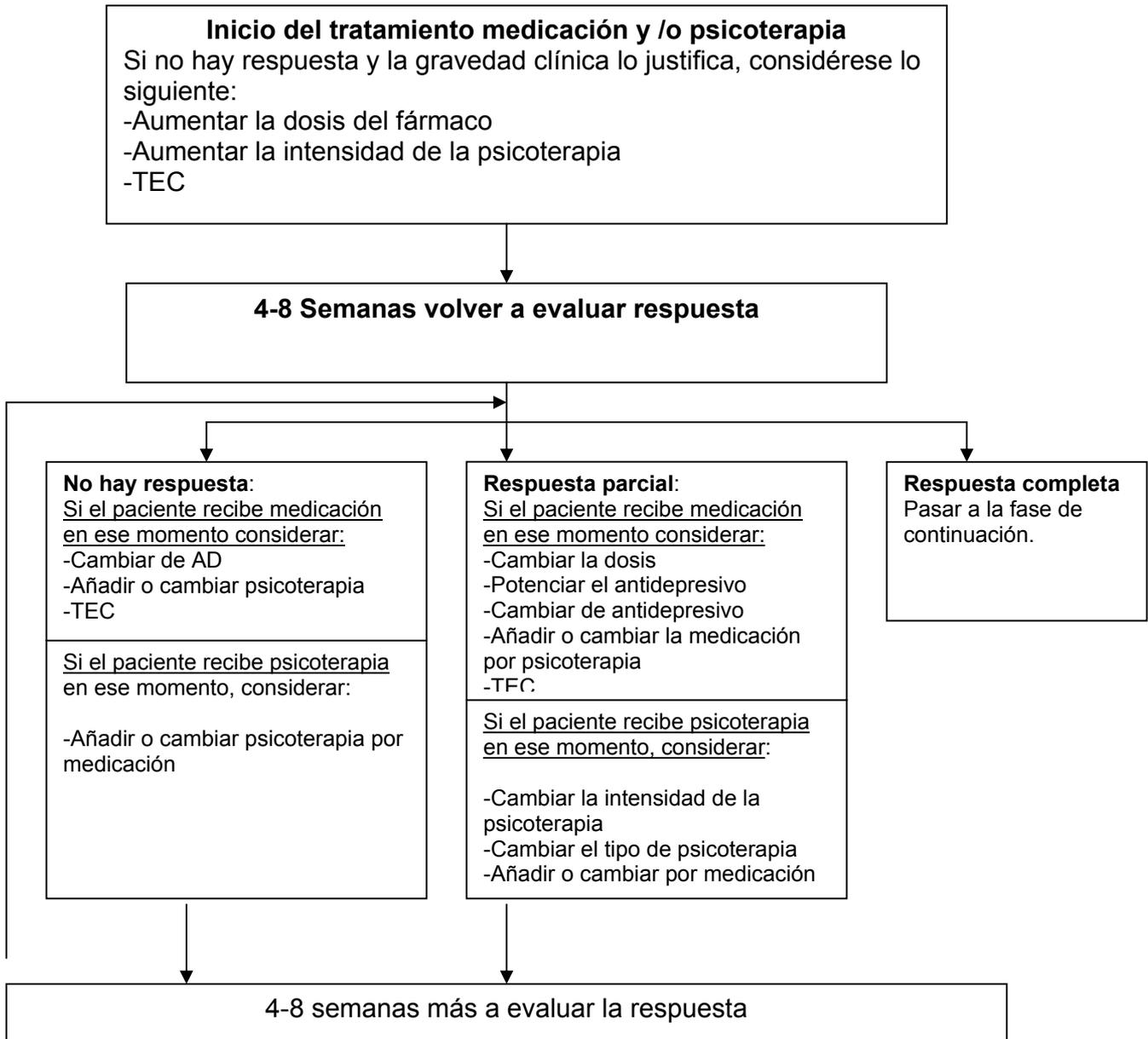
La guía para el tratamiento del Trastorno Depresivo Mayor realiza diferentes propuestas basadas sobre todo en si hay o no algún tipo de respuesta. Si no hay respuesta, se prefiere aumentar la dosis al máximo posible, y sino cambiar por otro antidepresivo. Por otro lado, si hay respuesta parcial, se propone la posibilidad de combinar con un antidepresivo no IMAO, de familia diferente al antidepresivo inicial.

Esta opción la equipara a potenciar con litio, hormona tiroidea, psicoestimulante o anticonvulsivante, de tal manera que no prioriza una alternativa sobre otra, dejando la opción a la experiencia del clínico.

Finalmente, en el apartado de líneas de investigación futuras, se plantea como estudio, el interrogante acerca de si es más eficaz el uso de un fármaco de doble acción (noradrenérgico y serotoninérgico) o la combinación de un ISRS con ADT.

**FIG2.9**

**GUÍA TRATAMIENTO AGUDO DEPRESIÓN MAYOR, APA 2002**



#### **2.6.1.10. Algoritmo de Mc Intyre y cols. ( 2003 )(ver figura 2.10):**

R.S. Mc Intyre es coordinador de la Unidad de Psicofarmacología de Trastornos Afectivos, de la “University Health Network” de Toronto. La importancia de este algoritmo es la de ser un trabajo consensuado con médicos de familia de Canadá. El objetivo es proporcionar herramientas a los médicos de asistencia primaria para tratar depresiones que no responden al tratamiento inicial.

Tal y como se describe en la figura 2.10, se proponen indistintamente tres opciones a escoger:

- Combinar antidepresivos.
- Potenciar con otros fármacos.
- Sustituir y cambiar por otro antidepresivo y considerar complementar con psicoterapia.

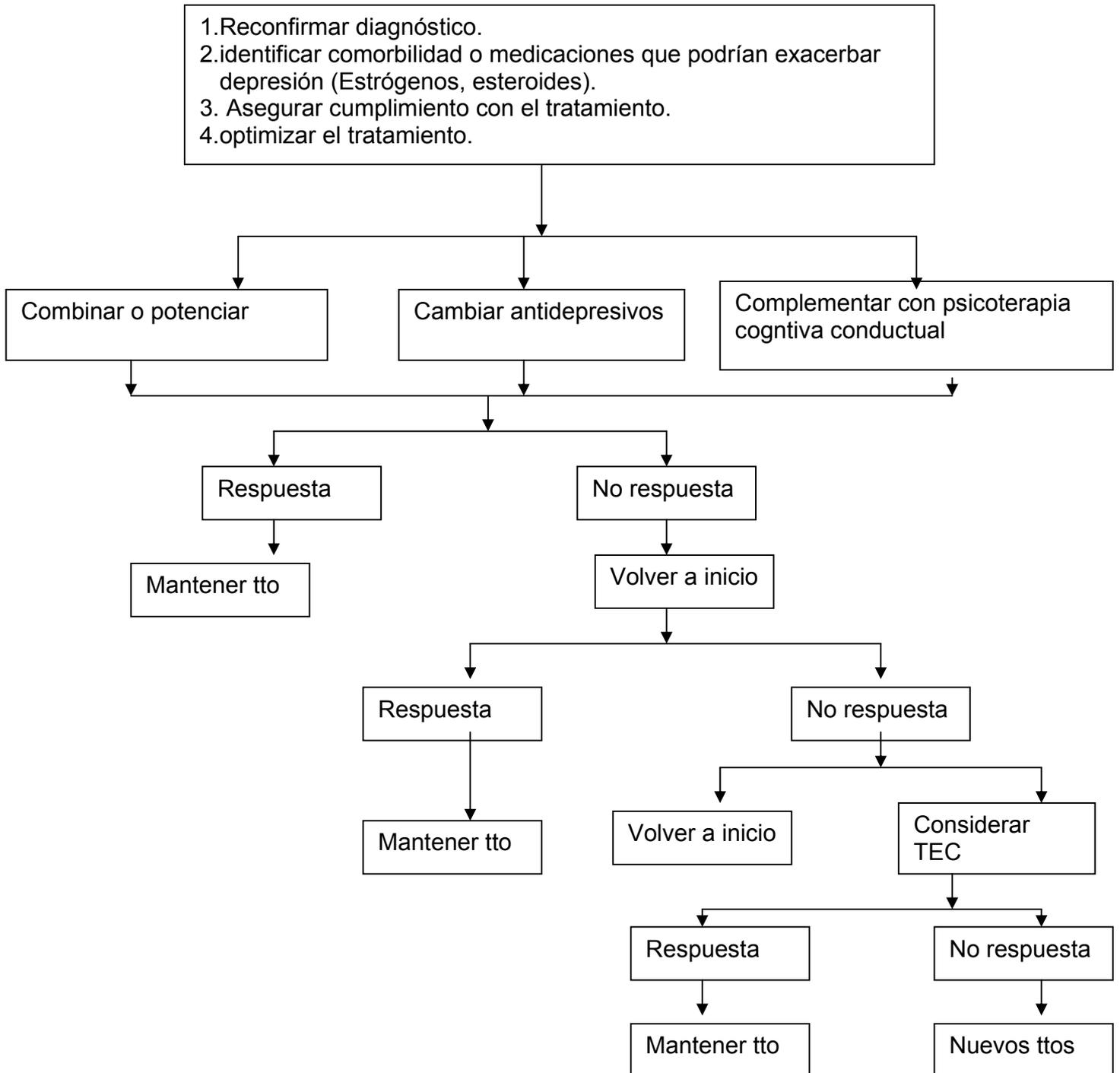
En el caso de no respuesta, se propone volver al primer paso para considerar un antidepresivo nuevo. Cuando se producen dos fracasos terapéuticos, se debe derivar al especialista para considerar la opción de la terapia electroconvulsiva. Si se produce respuesta, se mantiene el tratamiento, tanto en monoterapia como en combinación, e incluso en TEC de mantenimiento.

Las opciones de TEC se plantean en el algoritmo como puntos críticos para que el médico de cabecera lo tenga presente cuando no hay respuesta y, entonces derivar al especialista.

En definitiva, como en todos los algoritmos, los primeros pasos están muy claros. En primer lugar hay que reevaluar la situación y, en cuanto al tratamiento, se aconseja un ISRS de primera elección, debiendo aumentar dosis al máximo. Si esto falla, se dan las alternativas de cambio, potenciación o combinación, sin priorización de ninguna. Llama la atención que, para ser dirigido a médicos de

familia, el autor no haga una recomendación concreta, dado que da pie a confusión si el médico general no tiene mucha experiencia.

**FIGURA 2.10**  
**ALGORITMO DE TRATAMIENTO PARA LA DEPRESIÓN QUE NO RESPONDE**  
**A UN TRATAMIENTO INICIAL. MCINTYRE.2003**



#### **2.6.1.11. Guía de utilización de las asociaciones de antidepresivos: depresión resistente (Grupo Geaa, de la Gándara y cols., 2004)**

Es una guía desarrollada a partir de la experiencia de un grupo de psiquiatras expertos españoles. Sus antecedentes se basan en una encuesta realizada a más de mil psiquiatras españoles respecto a su opinión y actitudes hacia las asociaciones de antidepresivos (De la Gándara y cols., 2003).

Realiza una actualización del tratamiento de la depresión resistente, recomendando la asociación de antidepresivos como alternativa a tener en cuenta. Indica diferentes opciones además de la opción de conseguir vencer resistencia, como buscar mayor rapidez de acción, y disminuir efectos secundarios.

#### **2.6.1.12. El uso de combinaciones en los diferentes algoritmos.**

Se revisan las diversas propuestas y, en general, no se encuentran grandes diferencias en los pasos a seguir cuando una depresión no responde.

Todos los algoritmos se dirigen a especialistas, a excepción del STARD (2002) y el de McIntry y cols. (2003). El primero se dirige a psiquiatras y médicos de familia y el segundo sólo a médicos de familia.

Todos tienen como objetivo orientar al profesional sobre qué hacer si no hay respuesta, aunque se encuentran singularidades. Así, los algoritmos de Amsterdam y Hornig (1996), Vallejo y Urretavizcaya (1999) y de Álvarez y cols. (1999) definen la depresión resistente como objetivo a tratar. El resto de algoritmos orientan el tratamiento desde la perspectiva de cómo abordar la depresión mayor, cuando falla el tratamiento inicial.

Todos mantienen la misma estructura, esto es, primero se hace mucho énfasis en cómo se debe reevaluar la no respuesta (ver tabla 2.3) y después continúan con las diferentes secuencias, optimizar, cambiar y/o potenciar y/o combinar.

Respecto al uso general de los antidepresivos, se infiere que los antidepresivos de elección son los ISRS, llamando la atención que en el caso del STAR-D se realiza la indicación concreta del citalopram.

En cuanto al uso de la combinación de antidepresivos, en primer lugar destacar que en ningún algoritmo se define lo que es la estrategia de combinación.

Al analizar los diferentes tipos de combinaciones antidepresivas recomendadas, se prefieren la de bupropion e ISRS y la de venlafaxina y mirtazapina. Además, se detecta que los antidepresivos tricíclicos y los heterocíclicos se utilizan menos en los años más recientes, coincidiendo con la incorporación de nuevas moléculas como la venlafaxina y la mirtazapina.

También se puede observar que el uso de la combinación, en general, ocupa el último lugar entre las diferentes opciones, sin definirse unos criterios claros de cuando se han de utilizar.

Así, a partir de este análisis comparativo de los algoritmos (ver tabla 2.4), las combinaciones se utilizarán cuando:

- La respuesta es parcial o nula.
- No hay mejoría con la optimización del tratamiento.
- No hay mejoría al cambiar a un segundo antidepresivo.

Finalmente, uno de los puntos críticos es determinar en qué momento se indicará la terapia de combinación de AD, aunque en una impresión general, tal y como se ha comentado, se utiliza como última opción.

A este respecto, en nuestro país, el Grupo para el Estudio de las Asociaciones de Antidepresivos (De la Gándara y cols. 2001,2004) se posiciona de manera clara defendiendo el uso de combinaciones como una opción eficaz, segura y priorizable frente la potenciación y el cambio.

En nuestro caso también se propone la opción de combinar como priorizable a otras opciones por diferentes razones, como por ejemplo:

- La utilidad clínica avalada por los trabajos referidos en el apartado 2.5.
- El orden de preferencia de las estrategias no sigue un criterio uniforme, varía según autores y trabajos.(ver tabla 2.5).
- Los riesgos que algunos clínicos describen en el uso del litio y T3 (ver tablas 2.6, 2.7).
- Las tasas de respuesta al tratamiento de la depresión resistente con asociación de AD se cifran entorno al 60% (Lam y cols. 2002), y las tasas de tratamiento con litio entre 44%- 53% (Schopf y cols.,1989; Joffe,1993; Stein y cols.,1993; Katona y cols.,1995).

Por lo tanto, no existe un criterio que limite su uso. Es más, se pueden priorizar a las estrategias de cambio y de potenciación. De hecho, en las situaciones de depresión que responde parcialmente es una opción a utilizar antes que cambiar o potenciar con sustancias no antidepresivas.

En conclusión, existen evidencias de la utilidad de las combinaciones de antidepresivos, avalada por diferentes trabajos y por su presencia en los diferentes algoritmos de tratamiento de los trastornos afectivos. Aunque estas propuestas se reservan para cuando han fallado otras opciones, se piensa que se puede priorizar a las otras alternativas.

Tabla 2.3:

---

**EVALUACIÓN DE LA NO RESPUESTA : CAUSAS POSIBLES.**

---

- 1.No adherencia a la medicación prescrita: diagnóstico erróneo, mala colaboración médico paciente, psicoeducación inadecuada, efectos indeseables.
  - 2.Diagnóstico incompleto: proceso médico de base, comorbilidad de artritis, diabetes, HTA.
  - 3.Evaluar comorbilidad psiquiátrica: posibilidad de diagnóstico múltiple en el Eje I y en el Eje II. No contemplar el abuso y/o dependencia de sustancias.
  - 4.Reevaluar los tipos de trastornos afectivos: depresión psicótica, depresión uni o bipolar, depresión con síntomas neurovegetativos.
- 
-

SECUENCIA	AMSTERDAM	THASE	TAPS	VALLEJO	ALVAREZ	HIRSCHFIELD	STARD	MC INTYRE	GEEA
Año	1996	1997	1999	1999	1999	2002	2002	2003	2004
Evaluar /optimizar	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Sustitución	Primera opción	Primera opción	Segunda opción	Si potenciación o combinación fracasan	Cuarta opción	Si ninguna R <sup>a</sup> segunda opción	Segunda opción	Tercera opción	Tercera opción
Potenciación (Litio, T3 )	Segunda opción	Tercera opción	Tercera opción	Segunda opción	Segunda opción	Si R <sup>a</sup> parcial segunda opción	Tercera opción	Segunda opción	Cuarta opción
Combinación	Tercera opción	Tercera opción	Tercera opción	Tercera opción	Tercera opción	Si R <sup>a</sup> parcial segunda opción	Segunda opción y cuarta opción	Segunda opción	Segunda opción
Preferencia	S>P>C	S>P>C	S>C=P	P>C>S	P>C>S	C=P=S	C=S>P	C =P>S	C=P=S
Recomendaciones Farmacológicas									
AD inicial	ISRS, en ocasiones IMAOS	ISRS ,venlafaxina	ISRS, nefazodona, venlafaxina, bupropion	ADT	ISRS	ISRS, o nefazodona, o Venlafaxina	Citalopram	ISRS	En función tipo depresión
tipo combinación	Casos especiales IMAOS + ADT	ISRS+ADT ADT e IMAOs Otro ISRS, Venlafaxina, ADT	ISRS+ADT	ISRS+ADT	ISRS+ADT	N.E.	Bupropion+ISRS Venlafaxina+mirt	N.E.	
Sustitución	Otra familia		N.E.	ADT, IMAOs		Diferente clase AD dual	Venlafaxina ADT, IMAOS	N.E.	ISRS+mirta Venlafaxina +Mirt
Ámbito	Psiquiatría	Psiquiatría	Psiquiatría	Psiquiatría	Psiquiatría	Psiquiatría	Primaria y psiquiatría	Primaria y psiquiatría	Psiquiatría
Objetivo	Depresión resistente	No respuesta AD	Depresión Mayor	Depresión resistente	Depresión resistente	Depresión mayor	Depresión Mayor	Depresión Mayor	Depresión Mayor

Tabla 2.4 : tabla comparativa principales algoritmos S: Sustituir C: combinar P:potenciar N.E: no especifica

ADT: antidepresivos triciclicos, ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, mirta: mirtazapina

Tabla 2.5 Elección de secuencia ante no respuesta

<b>AUTORES</b>	<b>ELECCIÓN DE SECUENCIA ANTE NO RESPUESTA</b>
Fava (1994)	Optimización de fluoxetina mejor resultado vs potenciación con litio, y combinación con tricíclicos R <sup>a</sup> = 53.0% . N = 41
Weilburg (1989)	Combinación de ISRS+tricíclicos mejor resultado que la optimización de los AD por separado R <sup>a</sup> = 86% . N =30
Seth (1992)	Combinación ISRS+ADHeterocíclico R <sup>a</sup> = 100% . N = 8
Thase (1997)	Sustitución de sertralina por fluoxetina R <sup>a</sup> = 70.6% . N = 34
Peselow (1989)	Sustitución de paroxetina por imipramina R <sup>a</sup> = 73.0% . N = 15
Sáiz Ruiz (1998)	Sustitución de ISRS por Venlafaxina R <sup>a</sup> =81.4%. N = 59

**R<sup>a</sup>= respuesta al tratamiento N= número de pacientes del estudio**

Tabla 2.6:

#### **ARGUMENTOS QUE LIMITAN EL USO DEL LITIO (Fava, 2000)**

1. Algunos estudios que potencian ISRS con litio no tienen buenos resultados
2. Efectos secundarios: aumento de peso.
3. Mayor riesgo de toxicidad al combinarse con ISRS.
4. Uso menos sencillo: necesidad de monitorización sanguínea, varias dosis diarias.

Tabla 2.7

#### **ARGUMENTOS QUE LIMITAN EL USO DE HORMONA TIROIDEA**

1. No es una estrategia muy popular: última elección en encuestas (Nieremberg y cols., 1994; Shegill, 1997)
2. Hay estudios que no obtienen beneficios con esta opción (Gitlin y cols., 1987; Thase y cols., 1989 )
3. La asociación ADT y hormona tiroidea puede afectar a la función cardíaca e incrementar riesgo de osteoporosis en ancianos (Dording, 2000).

## **2.6.2 Las encuestas de opinión**

Las encuestas son herramientas que nos permiten recoger información, opiniones y actitudes de la población en general, sobre temas de relevancia social, o temas de interés para conocer e investigar.

En el ámbito sanitario, constituyen un instrumento para recoger la opinión de los usuarios del sistemas sanitario, así como de sus necesidades. Un claro ejemplo son las encuestas de salud. Son métodos fiables pues se acompañan de una metodología estadística que determina, por ejemplo, qué número de personas debe constituir la muestra para que al aplicar las pruebas estadísticas pertinentes, los resultados sean significativos.

En el caso que nos ocupa, las encuestas son una buena manera de conocer y analizar cómo han evolucionado las tendencias de los psiquiatras en el tratamiento de la depresión en estos últimos años. Se aplican con el interés de obtener más información acerca de cómo se utilizan realmente los antidepresivos y así, por ejemplo, saber si la realidad clínica se corresponde con las publicaciones científicas.

Así, se diseñan encuestas como las que se describen en este apartado, en las que en función de preguntas concretas o casos prácticos, se analiza el tipo de tratamiento y las estrategias alternativas que emplean los psiquiatras cuando no funciona el primer tratamiento. Se evidencia como la combinación de moléculas antidepresivas está más presente en los años en que aparecen las nuevas moléculas antidepresivas, aunque con una baja frecuencia respecto a estrategias como aumentar dosis o cambiar de fármaco.

En el año 1982, Goldberg (Goldberg y cols.,1984) recoge la opinión de psiquiatras expertos del campo académico, europeo y americano. En una reunión se les

pregunta cómo tratarían una depresión endógena que no responde a 300mg de imipramina en tres semanas de tratamiento. La respuesta mayoritaria fue la de esperar una semana más, seguida de sustituir imipramina por amitriptilina. Se apreció menos consenso en la posibilidad de indicar TEC o cambiar a IMAOs, o desipramina.

En el año 1991 Nieremberg (Nieremberg y cols., 1991) publica los resultados de una encuesta realizada a 118 psiquiatras, tras realizar un ejercicio en el que se les pasa el caso práctico de una mujer con un primer episodio de depresión mayor de tipo melancólico, sin síntomas psicóticos, que no presenta respuesta a 100mg /día de nortriptilina durante cuatro semanas ( con 150ng/mL de nivel plasmático).Las preguntas eran cerradas, teniendo que elegir una opción: mantener tratamiento 2 semanas más, mantener tratamiento 4 semanas más, añadir litio, añadir T3, cambiar a IMAOs, cambiar a fluoxetina, cambiar a bupropion, TEC.

La elección más frecuente (un tercio de los psiquiatras) fue usar la estrategia de potenciación con litio (con T3 sólo un profesional). La segunda opción fue esperar dos semanas más con nortriptilina. Cambiar a otro antidepresivo fue la tercera elección, siendo la fluoxetina el AD más recomendado, por encima de los IMAOS y del bupropion. Y en cuarto lugar fue la TEC.

Entre 1994 y 1995 Shergill y Katona ( Shergill y Katona,1996), con el propósito de conocer cómo tratan los psiquiatras ingleses las depresiones resistentes, realizan un estudio de opinión a través del envío postal de encuestas a 300 psiquiatras en el Reino Unido. Se les presenta un caso, que es una variación de la anterior encuesta (Nieremberg y cols., 1991). Se trata de una mujer de 40 años con un primer episodio de depresión mayor en tratamiento con 150mg de amitriptilina durante 6 semanas, que no responde al tratamiento. Las preguntas de la encuesta son cerradas: continuar tratamiento 4 semanas, aumentar dosis, cambiar a otro ADT, cambiar a ISRS, cambiar a IMAO, añadir Litio, añadir T3, añadir IMAO. El psiquiatra tiene que elegir 3 respuestas por orden de preferencia.

Responden 175 psiquiatras y se escoge con más frecuencia aumentar la dosis del tratamiento prescrito (42%) o cambiar por ISRS (32%). Las estrategias de potenciación con litio (12%) y T3 (1%) y de combinación con IMAOs (2%) se utilizan muy poco. En esta encuesta, como dato de relevancia se detecta que el 39 % de psiquiatras no tienen gran experiencia en el manejo de las depresiones resistentes.

Byrne y Rothshchild (1997) publican una encuesta realizada en 1994 a psiquiatras de la Sociedad de Psiquiatría de Massachusetts. El objetivo de la encuesta es conocer qué hacen los psiquiatras cuando un paciente con depresión mayor está en tratamiento antidepresivo, y presenta una recaída. Para ello envía por correo un caso práctico a 300 psiquiatras. En él se plantea el caso de un varón de 35 años con historia de trastorno depresivo mayor recurrente, que ha estado asintomático durante cuatro años en tratamiento con fluoxetina 20mg, y ahora presenta recaída. Las respuestas son cerradas, disponiendo para elegir diferentes alternativas: mantener misma situación, aumentar dosis, cambiar por otro ISRS, cambiar por otro fármaco, potenciar con ADT, Litio o T3. Estas preguntas se plantean también en el caso de que el paciente fuera tratado con 40mg de fluoxetina, con 50mg de sertralina o con 100mg de nortriptilina. La encuesta es contestada por 145 especialistas y la respuesta más frecuente es aumentar dosis, seguida de potenciar con litio y de combinar con ADT.

Mischoulon y cols. (1999) realizan una encuesta a 20 psiquiatras expertos del Hospital General de Massachusetts sobre qué estrategias de potenciación utilizan cuando un paciente no responde a un ISRS. El objetivo de estos autores es conocer qué hacen los psiquiatras de su hospital cuando falla el antidepresivo de elección, el ISRS. Aquí se les administra un listado de fármacos para que señalen que molécula añadirían. Esto es, plantea directamente la opción de potenciación, sin tener la opción de cambiar y se les pide que elijan un fármaco, valoren la eficacia y sus efectos secundarios de tipo sexual. Los fármacos más empleados son buspirona, metilfenidato, T3, ADT, bupropion, mirtazapina, ac. valproico, y

neurofármacos atípicos. El litio prácticamente no se prescribe. En cuanto a valorar la eficacia, en un ranking de cinco grados, de excelente a pobre eficacia, la buspirona se evalúa como excelente, mirtazapina como buena eficacia y los ADT y litio como moderada.

Fredman y cols., en el año 2000, con el objetivo de mejorar las encuestas anteriores, amplían el tipo de práctica médica y el ámbito geográfico, realizan una encuesta a un grupo de médicos psiquiatras (93%) y médicos internistas (7%). Se exponen cuatro situaciones prácticas:

- Paciente en tratamiento 4 semanas con ISRS a dosis adecuadas (20mg fluoxetina, 100mg sertralina, ó 20 mg de paroxetina), con respuesta mínima.
- Paciente en tratamiento 8 semanas con ISRS a dosis adecuadas, con respuesta parcial,
- Paciente que no responde después de 8 semanas de tratamiento con ISRS a dosis adecuadas,
- Paciente que presenta recaída tras tratamiento a largo plazo con ISRS.

Las estrategias más empleadas son las de aumentar dosis y cambiar de antidepresivo. Se prefiere el cambio cuando hay nula respuesta y aumentar dosis cuando se produce una mínima o parcial respuesta. Las estrategias de combinación son de tercera y baja elección, por delante del litio. Así se escoge el bupropion en un 4%, el litio en un 3%, y los ADT en un 2%.

Dording y cols., en el año 2002, publican una encuesta dirigida a conocer la actitud de los psiquiatras respecto a los efectos secundarios de los ISRS.

Aunque el objetivo de esta encuesta es diferente a las anteriores, también este trabajo es una manera de apreciar en qué medida se utilizan las combinaciones.

La encuesta se realiza a 439 psiquiatras que asisten a un curso en el Servicio de Psiquiatría de Massachusetts. Como datos relevantes se observa que la opción más frecuente cuando el paciente refiere efectos secundarios, es cambiar. Sin embargo, en el 43% de pacientes con quejas de disfunción sexual, se añade bupropion al tratamiento y, en los pacientes que refieren insomnio, en el 78% se añade trazodona.

De la Gándara y el Grupo Español para el estudio de Antidepresivos, en nuestro país, en el año 2001 (De la Gándara y cols., 2002), realizan una encuesta completada por 831 psiquiatras de toda la geografía española. Se administra un cuestionario de 12 preguntas, donde se interroga acerca de la opinión sobre el uso de asociaciones de antidepresivos. Aquí no se presenta un caso práctico, sino que se interroga directamente sobre “cuántos pacientes emplea la asociación de antidepresivos”. Los resultados que se destacan son:

- El 89% está de acuerdo con que muchas depresiones no responden a un solo AD.
- En estos casos la preferencia es combinar respecto potenciar.
- En un 27 % se precisará la asociación de un segundo AD.
- La asociación preferida es ISRS+Mirtazapina.

Otro estudio de interés en nuestro país, aunque sea resultado de un análisis indirecto, es el de Agüera y cols. (2000), que analiza el patrón de uso de antidepresivos en la población geriátrica. En este trabajo se realiza un estudio retrospectivo de una muestra final de 140 pacientes mayores de 60 años, en tratamiento por depresión mayor. La estrategia ante la no respuesta era de cambio de molécula, incluso se realizaba en repetidas ocasiones (se realizan hasta 2 y 3 cambios de ISRS). La opción de combinar y potenciar se realizaba en un 10%, siendo primero la opción de combinar frente a la de potenciar con litio.

Tabla 2.8: resumen de encuestas sobre uso de CAD comparadas.

Autor	Nieremberg	Shergill	Byrne	Mischoulon	Fredman	Dla Gándara
Año	1991	1996	1997	1999	2000	2002
País	USA	Reino Unido	USA	USA	USA	España
Nº de encuestados	111	175	145	20	432	831
Lugar de trabajo	Hospital	Hospital Ambulatorio	Hospital Ambulatorio	Hospital	Hospital Ambulatorio	Hospital Ambulatorio
Experiencia	Residentes Especialistas	Especialistas	Especialistas	Especialistas	Especialistas Internistas	Residentes Especialistas
Metodología	1 Caso práctico	1 Caso práctico	4 Casos prácticos	1 Caso práctico	4 Casos prácticos	Encuesta sb práctica clínica
¿Qué usan?	Potenciación con litio	Aumentar dosis y cambiar	Aumentar dosis	Potenciar/combinar	Aumentar o cambiar	Combinar
¿Qué AD usan para combinar?	No usa CAD	IMAOS	ADT	bupropion	Bupropion y ADT 5% de uso	mirtazapina
¿Qué %combinan?	No	2%	1%	?	5%	27%

AD: Antidepresivos, ADT: Antidepresivos tricíclicos, CAD: Combinación de antidepresivos, IMAOs : inhibidores de la Monoaminooxidasa.

Para concluir este apartado, tal y como se aprecia en la tabla comparativa (tabla 2.8), el uso de combinaciones inicialmente no se contemplaba, incluso la potenciación con litio no se utilizaba apenas. Posteriormente, con la aparición de los ISRS, las opciones principales siguen siendo las mismas: aumentar dosis o cambiar molécula.

La combinación de AD sí está presente pero con una frecuencia muy baja, a excepción del resultado del trabajo obtenido por el grupo español (De la Gándara y cols., 2001, 2002).

Estas diferencias pueden deberse a la diferente metodología de las encuestas, dado que las extranjeras siguen un mismo diseño, esto es, se plantea un caso práctico y, a partir de aquí, el profesional tiene que elegir unas opciones ya definidas. Esto puede implicar que las respuestas disten de la realidad y por esta razón el porcentaje tan bajo de combinaciones. En cuanto a la encuesta española, el procedimiento es diferente, pues no hay caso práctico y son preguntas dirigidas a saber cuándo se usa combinación, como por ejemplo: “según tu propia experiencia, ¿qué porcentaje de pacientes depresivos precisaría la asociación de otro AD?”, “¿en qué porcentaje utilizas esta estrategia en la práctica?”.

Por lo tanto, y para concluir, la pregunta está abierta, “¿la combinación de antidepresivos se utiliza mucho en España?”.

### **2.6.3 Los estudios de prescripción**

Otra manera de intentar aproximarse al verdadero uso de las combinaciones de antidepresivos sería el análisis de las prescripciones. Sin embargo, son estudios que se dirigen más a estudiar la prevalencia de prescripciones múltiples y el correcto uso de fármacos. Trabajos como los de Gregor y cols. (1996;1997) y Kotzan y cols. (2001) son claros ejemplos. Así, detectan la combinación de dos agentes ISRS y de ISRS y ADT al analizar las dispensaciones de fármacos durante períodos de tiempo. En los trabajos de Gregor y cols. (1996;1997) se detecta prescripción múltiple de ISRS en 2,17% de pacientes, y de ISRS con ADT en un 4,8%, analizando un periodo de un mes. En cambio en el de Kotzan y cols. (2001), en un seguimiento de 21 meses, las cifras son muy altas, 16,71% de combinación con ISRS y 26,15 de ADT e ISRS.

Son estudios que analizan cohortes de prescripciones y están orientados más a analizar el riesgo de polifarmacia que la razón y el uso de combinación de antidepresivos.

Estos trabajos concluyen que el riesgo de combinación, como polifarmacia, es mayor cuanto más diversidad de profesionales médicos intervengan en el mismo paciente.

Otros autores como Mcneman (2001), sí realizan seguimiento de pacientes que toman ADT e ISRS, detectando un 5% de pacientes en combinación, aunque tampoco se aporta más información sobre las razones y preferencias de los psiquiatras al escoger esta opción terapéutica.

### **3. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA-OBJETIVOS**

#### **3.1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA**

La combinación de antidepresivos parece utilizarse con poca frecuencia, pero puede ser una estrategia eficaz.

Así, después del análisis realizado en el apartado 2.6 sobre su utilización en la práctica clínica, se infiere su poco uso, a excepción de los datos obtenidos en nuestro país (De La Gándara y Cols. 2001; 2002), donde se obtiene una probabilidad de uso de un 27%, aunque tampoco queda claro por el tipo de encuesta.

Por otro lado, las tasas de respuesta de las combinaciones de antidepresivos son altas globalmente y esto hace que sea una estrategia de tratamiento importante, más si se tiene en cuenta el problema de salud pública que representa la falta de repuesta de algunas depresiones y el deterioro que conlleva su no resolución.

Sin embargo, a pesar de disponer de esta variada información, no parece conocerse la verdadera realidad en la práctica clínica de la combinación de antidepresivos.

Así, pues, ¿cómo conocer la realidad? ¿en España se combina realmente? ¿cuándo se combina y cómo son estos pacientes?

Para conocer su uso real hacen falta trabajos prospectivos con un gran tamaño de muestras de población, recogiendo datos sobre los pacientes y no sobre la opinión de los psiquiatras, por ejemplo. Sin embargo, este tipo de estudio requeriría un gran esfuerzo y un coste económico importante.

Por esta razón, se plantea, a partir de un análisis cuidadoso, al igual que en las técnicas de minería de datos, un estudio de las bases de datos de pacientes seleccionados para valorar la eficacia de un tratamiento antidepresivo. El conocer cómo estaban tratados estos pacientes en el momento de iniciar el estudio nos dará información acerca de si recibían combinación de antidepresivos y de cómo son estos pacientes.

### **3.2.OBJETIVOS**

El objetivo de este trabajo es aportar más información sobre el uso real de la combinación de antidepresivos (AD) en el tratamiento de la Depresión Mayor en nuestro país.

El objetivo principal es:

- Conocer en qué porcentaje de casos se utilizan las combinaciones de AD en el tratamiento de la Depresión Mayor.

Los objetivos secundarios serán:

- Describir cómo son los pacientes que reciben dos antidepresivos.
- Qué combinaciones de antidepresivos se utilizan. Analizar si se usa un patrón común y si se utiliza de manera diferente con el paso del tiempo.
- Saber si se utilizan también las combinaciones de AD en asistencia primaria.

## **CAPÍTULO 4 : METODOLOGÍA.**

### **4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO**

Existen diferentes estrategias que se podrían seguir para llegar al objetivo propuesto:

- 1) Realizar un metanálisis de los distintos estudios abiertos realizados.
- 2) Diseñar y realizar un estudio prospectivo sobre este tema.
- 3) Utilizar bases de datos de pacientes con depresión que tuvieran recogida información clínica, aunque no estuviera explotada para este tema.

La primera estrategia tiene el inconveniente de que la información corresponde a ensayos con muestras pequeñas de pacientes y/o que son estudios donde se comparan tratamientos, de tal forma que no evidencian la realidad asistencial.

En cuanto a la segunda técnica, diseñar un estudio prospectivo, se requeriría una muestra amplia de psiquiatras y pacientes, de diferentes zonas geográficas del país. Esto implicaría un gran esfuerzo tanto en el reclutamiento de pacientes como de psiquiatras, además de tener un coste económico importante.

La tercera estrategia sería aprovechar datos ya recogidos, es decir, minería de datos, que si cumplen unas condiciones determinadas, nos respondan a estas cuestiones y permitan alcanzar nuestros objetivos

En este caso se optará por esta tercera opción. Se utilizarán bases de datos de pacientes que tengan en común ser objeto de estudios de tratamiento de

depresión mayor, y que deben contener como información el registro de los fármacos que el paciente tomaba antes de entrar en el ensayo (ver tabla 4.1).

Tal y como se detallará en apartados posteriores, las bases de datos son proporcionadas por el Departamento Médico de Organón S.A. y todas tienen en común seleccionar pacientes con depresión mayor. El objetivo de estos estudios es valorar la molécula mirtazapina. Pero en nuestro trabajo esto es irrelevante, sólo nos interesa la información recogida previamente y que el paciente cumpla criterios de depresión mayor. De tal forma que se dispone de una información que no se utilizaba en los diferentes estudios, pero que se aprovecha para nuestro trabajo. De esta manera se puede conocer cómo es la “realidad clínica” del tratamiento de estos pacientes con Depresión mayor antes de entrar en los estudios. Así, se investigará si los pacientes recibían combinación de AD.

Tabla 4.1: Plan de estudio de cada base de datos

<b>REGISTRO DIA</b>	<b>0</b>	<b>15</b>	<b>45</b>
<b>Datos sociodemográficos</b>	X		
<b>Historia Médica</b>	X		
<b>Historia Psiquiátrica</b>	X		
<b>Historia de depresión</b>	X		
<b>Criterios de selección</b>	X		
<b>Peso</b>	X		X
<b>Escala evalua Depresión</b>	X	X	X
<b>Escala I.C.G. de Depresión</b>	X	X	X
<b>Medicación concomitante</b>	X	X	X
<b>Estado del estudio</b>		X	X
<b>Consumo de medicación</b>		X	X
<b>Acontecimientos Adversos</b>		(X)	(X)
<b>Fin del estudio</b>		(X)	X

El día 0 es el momento en que el paciente entra en estudio y es el momento en que se recoge entre otros datos la medicación concomitante. De aquí obtenemos el tipo de fármaco que tomaba el paciente.

## 4.2 BASES DE DATOS

Las bases de datos a estudiar deberán cumplir una serie de condiciones:

- 1) Incluir una amplia muestra de pacientes.
- 2) Incluir una amplia muestra de investigadores.
- 3) Ser estudios naturalísticos.
- 4) Cumplir criterios de Depresión Mayor.
- 5) Ser geográficamente amplias, pertenecer a toda la geografía de nuestro país.
- 6) Disponer de información sobre fármacos antidepresivos que tomaba el paciente en el momento de su inclusión en el estudio.
- 7) Datos suficientes sobre los pacientes y su trastorno.
- 8) Objetivos, diseño y metodología sin efectos de sesgo, como por ejemplo no excluir pacientes que están en tratamiento.

Para ello se estudiaron los datos provenientes de cinco bases, en las que participan psiquiatras (Mar, Diana, Medas) y médicos de primaria (Cesar y Matisse), cedidas por Organon S.A. Los estudios se corresponden a una muestra amplia de pacientes y profesionales de toda la geografía española, pertenecientes a consultas de centros de Salud Mental, de consultas externas de servicios de psiquiatría y de consultas de atención primaria (ver tabla 4.2).

Estos estudios son observacionales, prospectivos, abiertos, multicéntricos y no controlados, y en ellos se incluían pacientes con depresión mayor. En estos pacientes se evaluaban diferentes variables y todos tenían en común valorar la eficacia del antidepresivo mirtazapina (ver tabla 4.3). La procedencia de las mismas no era relevante dado que las bases cedidas cumplían los requisitos anteriores y el objetivo de cada una de ellas no invalidaba la recogida de información. Los criterios de inclusión eran amplios y los de exclusión no

eliminaban al paciente que estaba tomando otros fármacos. Si se debe tener en cuenta que se excluyen los trastornos bipolares, y otros cuadros psiquiátricos concomitantes.

Así pues, cualquier paciente que entraba en cada uno de los estudios, aunque con objetivos diferentes para cada uno de ellos, era susceptible de ser tratado. Por lo tanto en el momento de entrar en el estudio, se recogía el tratamiento que recibía el paciente así como las características de su trastorno. De tal manera que el hecho de ser estudios de mirtazapina es irrelevante pues la información que nos interesa es la que se recoge en la fase de selección de pacientes, esto es, todos cumplen criterios de depresión mayor y se analiza si toman o no AD.

Tabla 4.2: Distribución geográfica de las bases de datos.

Área geográfica	Mar	Diana	Matisse	Cesar	Medas
Nº psiquiatras	300	150			100
Nº médicos generales			700	700	
Castilla y Madrid	15.95%	18.46%	17.79%	17.56%	14.74%
Galicia y Asturias	13.62%	10.77%	11.61%	13.58%	11.58%
Euskadi	12.84%	12.82%	10.49%	14.05%	16.84%
Andalucía	20.24%	17.95	20.23%	17.8%	15.79%
Extremadura	-	-	2.43%	-	3.16%
Canarias	0.78%	-	3.93%	2.34%	-
Levante	11.28%	12.31	12.17	14.29%	10.53%
Catalunya y Baleares	25.29%	27.69%	21.35%	20.37%	27.37%

Tabla 4.3 : Objetivos de las bases de datos.

<b>BASES DATOS</b>	<b>OBJETIVOS</b>	<b>POBLACIÓN DE ESTUDIO</b>
<b>MAR</b>	Valorar eficacia, rapidez de acción y tolerancia de mirtazapina en el tratamiento de la depresión mayor	1500 pacientes de ambos sexos que presenten episodio de depresión mayor
<b>DIANA</b>	Valorar la eficacia y tolerancia de mirtazapina en el tratamiento de la depresión mayor, a nivel de ansiedad y sueño	900 pacientes de ambos sexos con episodio de depresión mayor.
<b>MATISSE</b>	Evaluar la eficacia y tolerabilidad de mirtazapina en el tratamiento de los trastornos depresivos asociados a insomnio en atención primaria	2800 pacientes de ambos sexos con un episodio de depresión mayor
<b>CÉSAR</b>	Evaluar la eficacia y tolerabilidad de mirtazapina en el tratamiento de los trastornos depresivos en atención primaria	800 pacientes de ambos sexos que presenten episodio de depresión mayor
<b>MEDAS</b>	Evaluar la evolución clínica de la depresión con síntomas somáticos durante los tres primeros meses de tratamiento con mirtazapina.	2500 pacientes de ambos sexos que presenten episodio de depresión mayor

### 4.3. CARACTERÍSTICAS DE LAS BASES DE DATOS DE LOS ESTUDIOS

En los siguientes apartados se exponen las características descriptivas Y sociodemográficas de cada una de las cinco bases de datos, que se agrupan en la tabla 4.4.

Tabla 4.4: Características de las 5 bases de datos

	<b>MAR</b>	<b>DIANA</b>	<b>MATISSE</b>	<b>CÉSAR</b>	<b>MEDAS</b>
<b>Año del estudio</b>	Nov97 Feb98	Sept98 Enero99	Abril99 Julio99	Feb00 Junio00	Feb01 Julio01
<b>Nºpsiquiatras</b>	300	150			100
<b>Nº Médicos generales</b>			700	700	
<b>Nºmuestra</b>	1261	877	1968	2043	704

#### 4.3.1. Características base de datos MAR

Mar es un estudio, realizado en noviembre de 1997, en el que se valora la eficacia, la rapidez de acción y la tolerancia de mirtazapina en el tratamiento de la depresión mayor, en una muestra de 1261 pacientes, tratados en centros de salud mental por 300 psiquiatras.

La edad media de la muestra es de 47.1 años con una desviación estándar de 14.2, con un predominio importante del sexo femenino (ver tabla 4.3). Este estudio no recoge la variable estado civil.

Tabla 4.5: Base MAR

<b>CARACTERÍSTICAS Y VARIABLES SOCIALES</b>	<b>MAR</b>
<b>Año del estudio</b>	Nov97
<b>Nºpsiquiatras</b>	300
<b>Nºmuestra</b>	1261
<b>Edad</b>	47.1 ds14.2 (minimo 18-89max)
<b>Sexo mujeres</b>	863 68.2%
<b>hombres</b>	402 31.8%
<b>E.civil soltero</b>	-----
<b>casado</b>	
<b>separado</b>	
<b>viudo</b>	
<b>missing</b>	

#### 4.3.2. Características base de datos DIANA

Diana es un estudio, realizado en septiembre de 1998, que valora la eficacia y la tolerancia de mirtzapina en el tratamiento de la depresión mayor, valorando la eficacia a nivel de ansiedad y del sueño.

Se trabaja con una muestra de 877 pacientes que inician tratamiento con 150 psiquiatras de un CSM. Los pacientes tienen una edad media de 47.5 años y una desviación estandard de 14.4. La muestra es de predominio femenino, un 69.2%, con un estado civil predominante de casados, un 62.7% (ver tabla 4.4).

Tabla 4.6: Base DIANA

<b>CARACTERÍSTICAS Y VARIABLES SOCIALES</b>	<b>DIANA</b>
<b>Año estudio</b>	Septiembre 1998
<b>Nºpsiquiatras</b>	150
<b>Nºmuestra</b>	877
<b>Edad</b>	47.5 ds14.4 (min19-88max)
<b>Sexo mujeres</b>	608 69.2%
<b>hombres</b>	270 30.8%
<b>E.civil soltero</b>	144 16.4%
<b>casado</b>	552 62.7%
<b>separado</b>	99 11.3%
<b>viudo</b>	80 9.1%
<b>missing</b>	5 0.6%

#### 4.3.3. Características base de datos MEDAS

Medas es un estudio realizado en febrero del 2001, que evalúa la evolución clínica de la depresión con síntomas somáticos durante los tres primeros meses de tratamiento con mirtazapina. Es una muestra de 704 pacientes, que reciben tratamiento por 100 psiquiatras de diferentes CSM.

La edad media de estos pacientes es de 48.09 con una desviación estandar de 15.04, el sexo femenino es el más frecuente, 66.0%, y el estado civil más frecuente el de casado (ver tabla 4.5).

Tabla 4.7: Base MEDAS

CARACTERÍSTICAS Y VARIABLES SOCIALES	MEDAS
<b>Año estudio</b>	Febrero 2001
<b>Nºpsiquiatras</b>	100
<b>Nºmuestra</b>	704
<b>Edad</b>	48.09 ds15.04 (min18-90max)
<b>Sexo mujeres</b>	459 66.0%
<b>hombres</b>	236 34.0%
<b>E.civil soltero</b>	136 19.2%
<b>casado</b>	433 61.2%
<b>separado</b>	76 10.7%
<b>viudo</b>	59 8.3%
<b>missing</b>	3 0.4%

#### 4.3.4. Características base de datos MATISSE

El estudio Matisse, realizado en abril de 1999, evalúa la eficacia y tolerabilidad de mirtazapina en el tratamiento de los trastornos depresivos asociados a insomnio en atención primaria. Aquí la muestra incluida es de 1987 pacientes y participan 700 médicos generales. La muestra presenta una edad media de 52.02 años y una desviación estándar de 14.61. El porcentaje de mujeres es muy superior, un 72.0% , y el estado civil más frecuente es el de casados (ver tabla 4.6).

Tabla 4.8: MATISSE

CARACTERÍSTICAS Y VARIABLES SOCIALES	MATISSE
<b>Año estudio</b>	Abril 1999
<b>Nºmédicos generales</b>	700
<b>Nºmuestra</b>	1987
<b>Edad</b>	52.02 ds14.61 (min18-96max)
<b>Sexo mujeres</b>	1414 72.0%
<b>hombres</b>	550 28.0%
<b>E.civil soltero</b>	289 14.5%
<b>casado</b>	1211 60.9%
<b>separado</b>	169 8.5%
<b>viudo</b>	302 15.2%
<b>missing</b>	16 0.8%

#### 4.3.5. Características base de datos CESAR

El estudio Cesar, realizado en febrero del 2000, en el que participan 700 médicos generales, evalúa la eficacia y tolerabilidad de mirtazapina en el tratamiento de los trastornos depresivos en atención primaria.

El tamaño de la muestra analizada es de 2043 pacientes, también con una proporción alta de mujeres, 73.3%, y con un predominio de casados, 61.0% (ver tabla 4.7).

Tabla 4.9: Base CÉSAR

<b>CARACTERÍSTICAS Y VARIABLES SOCIALES</b>	<b>CÉSAR</b>
<b>Año estudio</b>	Febrero 2000
<b>Nºmédicos generales</b>	700
<b>Nºmuestra</b>	2043
<b>Edad</b>	50.67 ds14.40 (min18-98max)
<b>Sexo mujeres</b>	1478 73.3%
<b>hombres</b>	539 26.7%
<b>E.civil soltero</b>	314 15.4%
<b>casado</b>	1244 61.0%
<b>separado</b>	189 9.3%
<b>viudo</b>	288 14.1%
<b>missing</b>	4 0.2%

#### 4.4.SUJETOS DE ESTUDIO

Resultado del análisis anterior se detecta que las bases de datos correspondientes a los estudios realizados en centros de atención especializada (Mar, Diana y Medas) tienen unas características similares. Se excluyen las bases de datos provenientes de atención primaria, Matisse y César. De esta manera se obtiene una muestra homogénea de pacientes atendidos en la consulta especializada y se estudia cómo son estos pacientes y los tratamientos que recibían.

Los estudios incluyen pacientes y psiquiatras distribuidos por toda la geografía española (ver tabla 4.10).

La muestra a estudiar es de N: 2842 pacientes, que cumplen criterios de puntuación total en el test de Hamilton mayor que 8, con una duración de los síntomas superior a dos semanas y atendidos en consultas de especialista.

Tabla 4.10: Distribución geográfica de los profesionales por estudio.

Área geográfica	Mar	Diana	Medas
Nº psiquiatras	300	150	100
Castilla y Madrid	15.95%	18.46%	14.74%
Galicia y Asturias	13.62%	10.77%	11.58%
Euskadi	12.84%	12.82%	16.84%
Andalucía	20.24%	17.95	15.79%
Extremadura	-	-	3.16%
Canarias	0.78%	-	-
Levante	11.28%	12.31	10.53%
Catalunya y Baleares	25.29%	27.69%	27.37%

#### 4.4.1. Características descriptivas de la muestra general

Tal y como figura en la tabla 4.9, tras realizar la fusión de las 3 bases de datos, se obtiene una muestra de 2842 pacientes, con una edad media de 47.48 años y una desviación estandar de 14.50, con una proporción mayor de mujeres, un 67.5% .

Tabla 4.11 características descriptivas de la muestra general.

<b>CARACTERÍSTICAS Y VARIABLES SOCIALES</b>	<b>GENERAL</b>
<b>Año estudio</b>	Nov 1997-feb2001
<b>NºPsiquiatras</b>	550
<b>Nºmuestra</b>	2842
<b>Edad</b>	47.48 ds14.50 (min18-90 max)
<b>Sexo mujeres</b>	67.5%
<b>hombres</b>	31.7%
<b>E.civil soltero</b>	17.6%
<b>casado</b>	62.1%
<b>separado</b>	11.0%
<b>viudo</b>	8.5%
<b>desconocido</b>	0.5%

Para conocer como son los pacientes que reciben combinación la muestra global de 2842 pacientes, se dividirá en dos:

- 64 pacientes que reciben combinación (ver tabla 4.10),
- 2778 pacientes que no reciben combinación de AD (ver tabla 4.11).

Tabla 4.12: Pacientes en tratamiento de combinación en la primera entrevista

<b>CARACTERÍSTICAS Y VARIABLES SOCIALES</b>	<b>RECIBEN COMBINACIÓN DE AD</b>
<b>Año estudio</b>	Noviembre1997-febrero 2001
<b>Nºpsiquiatras</b>	550
<b>Nºmuestra</b>	64
<b>Edad</b>	53.16 ds12.06 (min27-80max)
<b>Sexo mujeres</b>	44 69.6%
<b>hombres</b>	20 30.4%
<b>E.civil soltero</b>	3 8.6%
<b>casado</b>	27 77.1%
<b>separado</b>	2 5.7%
<b>viudo</b>	3 8.6%
<b>perdidos</b>	29

Tabla 4.13: pacientes que no reciben combinación de AD en 1ª entrevista

<b>CARACTERÍSTICAS Y VARIABLES SOCIALES</b>	<b>NO RECIBEN COMBINACIÓN AD</b>
<b>Año estudio</b>	Noviembre1997-febrero 2001
<b>Nºpsiquiatras</b>	550
<b>Nºmuestra</b>	2778
<b>Edad</b>	47.33 ds 14.52 (min19-90max)
<b>Sexo hombres</b>	1887 32.0%
<b>mujeres</b>	887 68.0%
<b>E.civil soltero</b>	278 17.9%
<b>casado</b>	961 61.7%
<b>separado</b>	174 11.2%
<b>viudo</b>	136 8.7%
<b>desconocido</b>	8 0.5%
<b>perdidos</b>	1221

#### 4.4.2. Criterios de inclusión

Criterios inclusión	MAR	DIANA	MEDAS
Edad igual o superior a 18 años.	+	+	+
Cumplir los criterios de episodio depresivo (DSM-IV, categorías 296.2 y 296.3) leve, moderado o severo.	+	+	+
Tener puntuaciones basales, mínimo 8 puntos en la escala de HAMD <sub>17</sub> .	+	+	+
Sintomatología depresiva de un mínimo de dos semanas de duración en el momento de la inclusión en el estudio.	+	+	+

#### 4.4.3. Criterios de exclusión comunes en todas las muestras

- Duelo reciente (6 meses)
  
- Mujeres embarazadas o lactantes, mujeres que tengan la intención de quedar embarazadas durante el estudio o mujeres que no usen un método anticonceptivo considerado seguro por el investigador.
  
- Presencia concomitante de otro trastorno psiquiátrico como diagnóstico principal o como motivo prioritario de tratamiento, p. ej.:
  - \* Trastorno bipolar
  - \* Síntomas esquizofrénicos o psicóticos
  - \* Trastornos de personalidad esquizotípicos o limítrofes

- \* Trastornos mentales de origen orgánico
  - \* Trastornos específicos de ansiedad
  - \* Trastornos de la alimentación
  - \* Abuso de alcohol o drogas en los últimos 6 meses
- Cualquier patología renal, hepática, cardiovascular, respiratoria, endocrina o cerebrovascular clínicamente relevante y/o no estabilizada, así como otras patologías físicas graves y progresivas, incapacitantes o con riesgo vital, y cualquier otra anomalía en la salud del paciente que se considere que pueda interferir en el desarrollo del estudio

#### **4.4.4. Variables de estudio**

##### a-VARIABLES DEL SUJETO

Se recogen las variables sociales y clínicas de edad, sexo, estado civil, historia previa de enfermedad depresiva, número de intentos de suicidio, episodio actual, duración del episodio, existencia de factores desencadenantes.

##### b-ESCALAS DE EVALUACIÓN

Con el objetivo de cuantificar la intensidad y la severidad del episodio depresivo y valorar la evolución de los pacientes en función del tipo de tratamiento realizado, monoterapia o combinación, se utilizan las siguientes escalas:

-Escala Hamilton de depresión de 17 ítems: HAMD<sub>17</sub>

8 es el punto de corte

Depresión leve (HDRS 8-17)

Depresión moderada (HDRS 18-24)

Depresión grave (HDRS 25 o más).

-Escala de depresión de Montgomery –Åsberg (MADRS)

8 es el punto de corte.

0-7 no depresión

8-19 depresión menor

20-34 depresión moderada

35-60 depresión grave

#### c) Prescripción de antidepresivos

A partir de la entrevista clínica, se recogen los antidepresivos que estaba tomando cada paciente con anterioridad al estudio.

#### d).Evaluación de la respuesta

Utilizando las escalas y el cuestionario protocolizado de tratamiento farmacológico, se realizan controles en el registro basal, y en el día 28.

#### **4.5.PROCEDIMIENTO**

En todos estos estudios naturalísticos se recoge información que se corresponderá con variables sociodemográficas, clínicas y de tratamiento.

En un primer paso, y después de haber obtenido los diferentes bases de datos, se seleccionarán las variables comunes y se recodificarán para poder trabajar con muestras de población con variables identificadas de la misma manera.

Una vez se obtiene una identificación igual para la descripción de las variables de los diferentes estudios, se realiza la selección de las tres bases de psiquiatras y se fusionan en una muestra global. Las bases de primaria se excluyen para la fusión general, y así disponer de una muestra general de pacientes tratados por psiquiatras.

Se analizará como se comporta cada uno de los estudios de especialistas y la muestra global (la suma de los tres estudios).

Posteriormente, se generarán dos muestras, seleccionando a los pacientes que reciben tratamiento con combinación, respecto los que no. De tal modo que se compararán los pacientes que reciben combinación de AD, con los que no reciben combinación.

Aunque se excluyen las bases de médicos de primaria, se compararán con los estudios realizados por especialistas, de manera que también se tendrá una información real sobre el uso de CAD por los médicos de cabecera.

En definitiva, de esta manera se obtendrá información sobre el uso de combinación de antidepresivos (objetivo primero), y secundariamente quien las utiliza más, cómo y cuándo las utiliza (objetivos secundarios).

#### 4.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

En una primera fase se realiza el estudio descriptivo de cada una de las cinco bases de datos. Se describen las frecuencias de las variables de los datos recogidos en la consulta del especialista (Mar, Diana, y Medas) y de los estudios recogidos en atención primaria (Matisse y Cesar).

Se seleccionan solo las tres bases de especialistas y se crea una base general.

Se comparan las 3 bases respecto a la muestra general, evidenciándose que tienen un comportamiento similar en las frecuencias de las variables y en la presencia de combinaciones.

En una segunda fase, se crean dos muestras, los pacientes que no reciben combinaciones y los pacientes tratados que reciben combinación de antidepresivos. Se realiza un estudio descriptivo de cada una de las muestras que se compara con la muestra global.

En una tercera fase, se realiza un análisis comparativo de las variables sociodemográficas y clínicas entre el grupo de pacientes que no combina *versus* el que combina.

Para el análisis comparativo de las muestras se realizan pruebas de conformidad de los grupos. Para las variables cuantitativas continuas (edad, edad de aparición de los primeros síntomas, y resultado test de Hamilton basal) se aplican pruebas de Kolmogorov-Smirnov, pruebas de Kruskal Wallis y de Mann Whitney. Para las variables cualitativas (sexo, estado civil, duración y nivel de depresión), y las binarias (episodios previos e intentos de suicidio) se aplican pruebas Chi cuadrado. El error alfa aceptado fue del 0.05.

En una cuarta etapa, se realiza un estudio comparativo de la puntuación media total del Hamilton basal, de las puntuaciones de cada uno de los 17 items del Test de Hamilton basal entre los dos grupos (combinaciones vs no combinaciones) y de la diferencia entre la puntuación basal y la puntuación en el día 28. Se utilizan pruebas no paramétricas de Kruskal Wallis y se evalúa si hay diferencias significativas.

Finalmente, en una quinta fase se realiza una descripción de las combinaciones de antidepresivos por familia y principio activo de antidepresivo y por año de prescripción.

Para el análisis estadístico se utiliza el paquete estadístico SPSS 12.0.

## **5. RESULTADOS**

En primer lugar se describen los resultados obtenidos en cada base de datos, después se describen cómo son los pacientes de la muestra global y cómo son los que reciben combinaciones y los que no, detallándose qué diferencias presentan.

### **5.1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LAS BASES DE DATOS**

Las tres bases de datos tienen en común unas características clínicas. Así, los datos provenientes del estudio Mar (1261 pacientes), los del estudio Diana (877 pacientes) y los del estudio Medas (704 pacientes), presentan resultados similares en las variables clínicas de características afectivas (ver tablas 5.1, 5.3, 5.4). La edad de primeros síntomas se sitúa entorno los 37 años, con una historia de episodios afectivos previos en el 50% de los pacientes, con una duración del episodio actual de seis meses y con una gravedad valorada como moderada grave según la puntuación obtenida en el test de Hamilton para depresión.

Hay discretas diferencias entre los diferentes estudios. En el estudio Mar los pacientes presentan menos patologías psiquiátricas previas (15 %), menos factores desencadenantes (45 %) y menos intentos de suicidio (7%). Mientras que en los pacientes del estudio Diana y del estudio Medas son más frecuentes.

En cuanto a si los pacientes estaban o no tratados al iniciar los diferentes estudios, los porcentajes de pacientes tratados con un antidepresivo eran similares para Mar (un 27.4%), Diana (un 25.8 %) y Medas (un 28.2%).

Respecto las combinaciones de antidepresivos las cifras obtenidas muestran diferencias muy discretas. El estudio Medas es el que presenta menor porcentaje de pacientes que recibían tratamiento combinado. Así, en Mar se combina en un 2.7 % de pacientes, en Diana en un 2.1 %, y en Medas un 1.7%. Si estas cifras se

valoran solo respecto los pacientes que recibían tratamiento, entonces, los porcentajes aumentan a 10% en el estudio Mar, 8.5% en el estudio Diana y en el Medas un 5.5 %.

Tabla 5.1: Estudio Mar: características clínicas

<b>VARIABLES CLÍNICAS</b>	<b>MAR</b>
<b>Edad aparición primeros síntomas.</b>	37.3 ds14.5
<b>Intentos suicidio</b>	
• sin	• 1166 92.2%
• con	• 99 7.8%
<b>Nºde suicidios/paciente</b>	0.14 ds 0.77
<b>Episodios depresivos previos</b>	
• no	• 641 51.1%
• sí	• 619 48.9%
<b>Otras patologías psiquiátricas previas</b>	
• no	• 1074 85.0%
• sí	• 190 15.0%
<b>F.desencadenantes</b>	
• no	• 688 54.4%
• sí	• 577 45.6%
<b>Duración episodio (%)</b>	
• 2 semanas	• 66 5.2%
• 2 semanas-1mes	• 281 22.2%
• 1- 6 meses	• 589 46.6%
• 7-12 meses	• 152 12.0%
• más de 1año	• 177 14.0%
<b>Nivel de depresión</b>	
• leve	• 262 20.7%
• moderada	• 499 39.5%
• grave	• 502 39.7%
<b>Toma de antidepresivos</b>	
• sin ad	• 884 69.9%
• 1ad	• 347 27.4%
• cad	• 34 2.7%

Tabla 5.2: Estudio Diana: características clínicas

<b>VARIABLES CLÍNICAS</b>	<b>DIANA</b>
<b>Edad aparición primeros síntomas.</b>	36.45 ds15.02
<b>Intentos suicidio</b>	
• Sin	• 806 91.1%
• Con	• 79 8.9%
<b>Nºde suicidios/paciente</b>	0.15 ds 0.60
<b>Episodios depresivos previos</b>	
• no	• 441 49.8%
• sí	• 444 50.2%
<b>Otras patologías psiquiátricas previas</b>	
• no	• 638 72.1%
• sí	• 247 27.9%
<b>F.desencadenantes</b>	
• no	• 439 49.6%
• sí	• 446 50.4%
<b>Duración episodio (%)</b>	
• 2 semanas	• 29 3.4%
• 2 semanas-1mes	• 191 22.2%
• 1- 6 meses	• 426 49.4%
• 7-12 meses	• 99 11.5%
• más de 1año	• 117 13.6%
<b>Nivel de depresión</b>	
• leve	• 196 22.3%
• moderada	• 439 50.1%
• grave	• 242 27.6 %
<b>Toma de antidepresivos</b>	
• sin ad	• 638 72.1%
• 1ad	• 228 25.8%
• cad	• 19 2.1%

Tabla 5.3 Estudio Medas: Características clínicas

<b>VARIABLES CLÍNICAS</b>	<b>MEDAS</b>
<b>Edad aparición primeros síntomas.</b>	38.41 ds13.85
<b>Intentos suicidio</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sin</li> <li>• Con</li> <li>• Desconocido</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 639      90.0%</li> <li>• 64        9.0%</li> <li>• 7         1.0%</li> </ul>
<b>Nºde suicidios/paciente</b>	0.14 ds 0.63
<b>Episodios depresivos previos</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• no</li> <li>• sí</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 366      51.5%</li> <li>• 344      48.5%</li> </ul>
<b>Otras patologías psiquiátricas previas</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• no</li> <li>• sí</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 411      73.1%</li> <li>• 151      26.9%</li> </ul>
<b>F.desencadenantes</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• no</li> <li>• sí</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 246      34.6%</li> <li>• 446      57.2%</li> </ul>
<b>Duración episodio (%)</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 semanas</li> <li>• 2 semanas-1mes</li> <li>• 1- 6 meses</li> <li>• 7-12 meses</li> <li>• más de 1año</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 0         0%</li> <li>• 155      22.2%</li> <li>• 331      47.4%</li> <li>• 107      15.3%</li> <li>• 106      15.2%</li> </ul>
<b>Nivel de depresión</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• leve</li> <li>• moderada</li> <li>• grave</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 99        14.0%</li> <li>• 330      46.5%</li> <li>• 281      39.6 %</li> </ul>
<b>Toma de antidepresivos</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• sin ad</li> <li>• 1ad</li> <li>• cad</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 499      70.3%</li> <li>• 200      28.2%</li> <li>• 11        1.5%</li> </ul>

## **5.2. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES DE LA MUESTRA GENERAL.**

El número de pacientes que se obtiene tras la fusión de las tres bases de datos que padecen depresión y que fueron visitados por psiquiatras es de 2842. La edad media de la muestra es de 47.4 años con una desviación estándar de 14.5 y un predominio de sexo femenino.

En la tabla 5.4 se detallan las características de las variables clínicas de los pacientes de la muestra global. Así, en cuanto a la muestra general, se halla una historia afectiva que se inicia con una edad media de 37.34 años (desviación estándar 14.53), un 8.7% de los pacientes presentan antecedentes de episodios de suicidio y un 21.7% presenta otras patologías psiquiátricas previas.

En cuanto al episodio actual, en un 50.0% de los pacientes se refieren factores desencadenantes, siendo la duración del episodio entre uno y 6 meses (en el 47.6% de los pacientes). Respecto la intensidad del episodio son más frecuentes los episodios moderados, en un 44.6% de los pacientes.

Respecto al tratamiento, el 70.7% de los pacientes no recibían tratamiento en el momento del estudio, el 27.1% estaban tratados con un antidepresivo y un 2.2% seguían tratamiento con una combinación de antidepresivos si se compara con la población total, pero si se compara solo con los pacientes que reciben tratamiento con antidepresivo, el porcentaje será del 8.3%.

En cuanto al comportamiento de cada estudio respecto el global, en la tabla 5.5 se detallan los resultados.

Tabla 5.4. Características de los pacientes de la muestra general

<b>VARIABLES CLÍNICAS</b>	<b>GENERAL</b>
<b>Edad aparición primeros síntomas</b>	37.34 ds14.53
<b>Intentos suicidio</b>	
• sin	• 2600 91.3%
• con	• 242 8.7%
<b>Nºde suicidios/paciente</b>	0.14 ds 0.66
<b>Episor depres previos</b>	
• no	• 1453 50.8%
• sí	• 1407 49.2%
<b>Otras patologías psiquiátricas previas</b>	
• no	• 2123 78.3%
• sí	• 588 21.7%
• perdidos	• 131
<b>F.desencadenantes</b>	
• no	• 1373 48%
• sí	• 1429 50%
• desconocido	• 40 2%
<b>Duración episodio (%)</b>	
• 2 semanas	• 95 3.4%
• 2 semanas-1mes	• 627 22.2%
• 1- 6 meses	• 1346 47.6%
• 7-12 meses	• 358 12.7%
• más de 1año	• 400 14.2%
• perdidos	• 16
<b>Nivel de depresión</b>	
• leve	• 554 19.4%
• moderada	• 1263 44.6%
• grave	• 1025 36.%
<b>Toma de antidepresivos</b>	
• sin ad	• 2003 70.7%
• 1ad	• 775 27.1%
• cad	• 64 2.2%

Tabla 5.5: Características de los pacientes comparados por estudios.

	<b>MAR</b>	<b>DIANA</b>	<b>MEDAS</b>	<b>GLOBAL</b>
<b>Año del estudio</b>	Nov97 feb98	sept98 enero99	Feb01 Julio01	Nov97 Julio 01
<b>Nºpsiquiatras</b>	300	150	100	550
<b>Nºmuestra</b>	1261	877	704	2842
<b>Edad</b>	47.1 ds14.2	47.5 ds14.4	48.0 ds15.0	47.4 ds14.5
<b>Sexo</b>				
mujeres	68.2%	69.2%	66.0%	68.0%
hombres	31.8%	30.8%	34.0%	32.0%
<b>E.civil</b>	----- --			
soltero		16.4%	19.2%	17.6%
casado		62.7%	61.2%	62.1%
separado		11.2%	10.7%	11.0%
viudo		9.0%	8.3%	8.8%
desconocido		0.6%	0.4%	0.5%
<b>Edad aparición primeros síntomas.</b>	37.3 ds14.5	36.4 ds15	38.4 ds 13.8	37.3 ds 14.5
<b>Intentos suicidio</b>	7.8%	8.9%	8.9%	8.7. %
<b>Nºde suicidios/paciente</b>	0.14	0.15	0.14	0.14
<b>Episodios depresivos previos</b>				
• no	• 51.1	• 49.8	• 51.5	• 50.8
• si	• 48.9	• 50.2	• 48.5	• 49.2
<b>Otras patologías psiquiátricas previas</b>	15%	27.9%	26.9%	21.7%
<b>F.desencadenantes</b>	45.6%	50.4%	57.2%	50.6%
<b>Duración episodio (%)</b>				
• 2 semanas	• 5.2	• 3.4	•	• 3.4
• 2 semanas-1mes	• 22.2	• 22.2	• 22.2	• 22.2
• 1- 6 meses	• 46.6	• 49.4	• 47.4	• 47.6
• 7-12 meses	• 12.0	• 11.5	• 15.3	• 12.7
• más de 1año	• 14.0	• 13.6	• 15.2	• 14.2
<b>Nivel de depresión</b>				
• leve	• 20.7	• 22.3	• 14.0	• 19.4
• moderada	• 39.5	• 50.1	• 46.5	• 44.6
• grave	• 39.7	• 27.6	• 39.6	• 36.0
<b>Toma de antidepresivos</b>				
• sin ad	• 69.9	• 72.1	• 70.3	• 70.7
• 1ad	• 27.4	• 25.8	• 28.2	• 27.1
• cad	• 2.7	• 2.1	• 1.5	• 2.2

### **5.3.CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES QUE RECIBEN COMBINACIÓN DE AD**

De la muestra general se seleccionan los pacientes que combinan AD, obteniendo una muestra de 64 pacientes, cuyas características clínicas se describen en la tabla 5.6.

La edad sigue una distribución normal centrada en los 53 años, siguiendo una proporción entre mujeres y hombres similar al global de pacientes.

La edad de aparición de los primeros síntomas es superior a la de la muestra general, se sitúa entorno los 40 años.

La presencia de antecedentes de trastorno afectivo es superior a la de la muestra general, ya que presentan más antecedentes de episodios depresivos previos y mayor porcentaje de intentos de suicidio. Por el contrario el porcentaje de patologías psiquiátricas previas es discretamente menor, un 20%.

En cuanto al tipo de trastorno afectivo, aquí se caracteriza por ser de mayor duración, más de un año, respecto a la muestra global. En cambio, el nivel de gravedad se concentra en el grado moderado. También se destaca que casi un 20 % de depresiones leves reciben combinaciones de antidepresivos.

Tabla 5.6 Características de pacientes que reciben combinación

<b>VARIABLES CLÍNICAS</b>	<b>PACIENTES QUE COMBINAN AD</b>
<b>Edad aparición primeros síntomas.</b>	40.29 ds14.80
<b>Intentos suicidio</b>	
• sin	• 53      82.6%
• con	• 10      15.9%
	• 1      1.4%
<b>Nºde suicidios/paciente</b>	0.36 ds 1.40
<b>Episor depresivos previos</b>	
• no	• 27      42.0%
• sí	• 37      58.0%
<b>Otras patologías psiquiátricas previas</b>	
• no	• 51      79.7%
• sí	• 13      20.3%
<b>F.desencadenantes</b>	
• no	• 26      42.0%
• sí	• 37      56.5%
• desconocido	• 1      1.4%
<b>Duración episodio (%)</b>	
• 2 semanas	• 0      0%
• 2 semanas-1mes	• 3      5.9%
• 1- 6 meses	• 25      38.2%
• 7-12 meses	• 7      11.8%
• más de 1año	• 29      44.1%
<b>Nivel de depresión</b>	
• leve	• 12      18.7%
• moderada	• 32      50.0%
• grave	• 20      31.2 %
<b>Procedencia de muestras</b>	
• Mar	• 34      53.%
• Diana	• 19      30.%
• Medas	• 11      17.%

#### **5.4. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES QUE NO RECIBEN COMBINACIÓN**

En la tabla 5.7 se detalla las características clínicas de la muestra de pacientes que no reciben combinación. De hecho esta muestra queda prácticamente igual con la sustracción de las combinaciones. Por esta razón, las cifras siguen la tendencia de la muestra global.

Así, respecto a la enfermedad depresiva, la edad de aparición de los primeros síntomas se centra en torno los 37 años, el 49% de los pacientes presenta episodios previos, la duración del episodio es de uno a seis meses, y el tipo de depresión es mayoritariamente de grado moderado (un 44.3%), seguida de episodios graves (un 36.1%).

En cuanto al tratamiento, el 27,7% toma un solo antidepresivo y el 72.3% no toma fármacos.

Tabla 5.7: Características de los pacientes que no reciben combinación de AD.

<b>VARIABLES CLÍNICAS</b>	<b>PACIENTES QUE NO RECIBEN COMBINACIÓN DE AD</b>
<b>Edad aparición primeros síntomas.</b>	37.22 ds14.51
<b>Intentos suicidio</b>	
• sin	• 2558 91.5%
• con	• 232 8.3%
• desconocido	• 6 0.2%
<b>Nºde suicidios/paciente</b>	0.13 ds 0.60
<b>Episodios depresivo previos</b>	
• no	• 1426 51.0%
• sí	• 1370 49.0%
<b>Otras patologías psiquiátricas previas</b>	
• no	• 2075 78.2%
• sí	• 577 21.8%
<b>F.desencadenantes</b>	
• no	• 1345 48.1%
• sí	• 1393 49.8%
• desconocido	• 58 2.1%
<b>Duración episodio (%)</b>	
• 2 semanas	• 95 3.4%
• 2 semanas-1mes	• 623 22.5%
• 1- 6 meses	• 1320 47.8%
• 7-12 meses	• 351 12.7%
• más de 1año	• 374 13.5%
<b>Nivel de depresión</b>	
• leve	• 545 19.5%
• moderada	• 1235 44.3%
• grave	• 1006 36.1 %
<b>Toma de antidepresivos</b>	
• sin ad	• 2021 72.3 %
• 1ad	• 775 27.7%

## **5.5. DIFERENCIAS ENTRE EL GRUPO EN COMBINACIÓN VS NO COMBINACIÓN**

Se realizan las pruebas de conformidad de los grupos: muestra de pacientes de pacientes que reciben combinación *versus* pacientes que no combinan.

Se aplican las pruebas estadísticas correspondientes a las variables cuantitativas continuas (edad, edad de inicio, resultado del Hamilton), variables cualitativas (sexo, estado civil, duración del episodio, nivel de gravedad) y variables binarias (episodios previos e intentos de suicidio), ver anexo 1.

### **1-Variables sociodemográficas**

Se estudia la relación de las variables, edad, sexo y estado civil, entre el grupo de pacientes que reciben combinación y el que no recibe.

La edad media de los pacientes que no combinan es inferior a la de los pacientes que no combinan. Tras aplicar pruebas no paramétricas de Mann-Whitney, el resultado es significativo.

Para las variables sexo y estado civil, se aplica prueba de Chi cuadrado de Pearson para comparar los grupos que combinan *versus* los que no combinan, no obteniendo ningún tipo de relación.

### **2-Varibles Clínicas**

Se estudia la relación de las variables clínicas: edad de aparición de los primeros síntomas, intentos de suicidio, episodios depresivos previos, duración del episodio, resultado test de Hamilton basal y gravedad de depresión (ver tabla 5.8).

Para la edad de aparición de primeros síntomas, se aplica la prueba de MannWhitney. La edad de los pacientes que combinan es superior de manera significativa para una  $p < 0.05$ .

En cuanto a los antecedentes de episodios previos y de intentos de suicidio se obtienen frecuencias superiores en los pacientes que reciben combinación de antidepresivos. Sin embargo, esta relación no es significativa después de aplicar pruebas paramétricas tipo Chi cuadrado para una  $p < 0.05$ .

La duración del episodio es mayor en los pacientes que reciben combinación, siendo claramente significativa para una  $p < 0.05$ , con pruebas de Chi cuadrado.

Los pacientes que combinan son de moderada gravedad en su mayoría, siendo superior el porcentaje respecto a los pacientes que no combinan. Estas diferencias no son significativas.

En cuanto al resultado del test de Hamilton total , la media de puntuación es superior en los pacientes que no combinan, no siendo significativo tras realizar pruebas de Mann-Whitney.

En la tabla 5.8 se detallan los resultados descritos.

Tabla 5.8: resumen no combinaciones vs combinaciones

	COMBINA NO	COMBINA SÍ	Significación $P \leq 0.05$	
<b>Nºmuestra</b>	2778	64		
<b>Edad</b>	47.3 ds14.52	53.1 ds12.06	Z=-3.8	<b>P=0.000</b>
<b>Sexo</b> mujeres Hombres	68.0% 32.0%	69.6% 30.4%	$X^2=0.02$	P=0.88
<b>E.civil</b> soltero casado separado viudo desconocido	17.9% 61.7% 11.2% 8.7% 0.5%	8.6% 77.1% 5.7% 8.6% 0.6%	$X^2=4.29$	P=0.117
<b>Edad aparición primeros síntomas</b>	37.2 ds 14.51	40.3 ds 14.8	Z=-1.94	<b>P=0.05</b>
<b>Intentos suicidio</b>	8.31%	16.5%	$X^2=4.53$	P=0.33
<b>Nºde suicidios/paciente</b>	0.13	0.36		
<b>Episor depres previos</b> • no • sí	• 51.0 • 49.0	• 42.0 • 58.0	$X^2=1.95$	P=1.63
<b>Otras patologías psiquiátricas previas</b>	21.8%	20.3%		
<b>F.desencadenantes</b>	49.8%	56.5%		
<b>Duración episodio (%)</b> • 2 semanas • 2 semanas-1mes • 1- 6 meses • 7-12 meses • más de 1año	• 3.4 • 22.5 • 47.8 • 12.7 • 13.5	• 0.0 • 5.9 • 38.2 • 11.8 • 44.1	$X^2=43.4$	<b>P=0.000</b>
<b>Hamilton T</b>	23.02	21.69	Z=0.287	P=0.77
<b>Nivel de depresión (%)</b> • leve • moderada • grave	• 19.6 • 44.3 • 36.1	• 18.7 • 50.0 • 31.2	$X^2=1.47$	P=0.478

## **5.6. COMPARACIÓN DE LAS PUNTUACIONES DEL TEST DE HAMILTON: PACIENTES QUE NO RECIBEN COMBINACIÓN DE AD VS PACIENTES QUE SI RECIBEN COMBINACIÓN.**

Se realiza la comparación de las medias de las puntuaciones totales y de cada uno de los ítems del test de Hamilton. Y, de la diferencia de la puntuación basal y a los 28 días (ver tabla 5.9).

La aplicación de las diferentes pruebas estadísticas se detallan en el anexo II.

El resultado de la media de la puntuación total en la muestra que recibe combinación de AD es de 22.67, mientras que en la muestra que no es tratada con combinación de AD es de 22.34, no siendo una diferencia estadísticamente significativa.

En las puntuaciones ítem a ítem sólo se obtiene significación:

- En el primer ítem, humor depresivo, la muestra de pacientes que reciben combinación puntúa como humor más depresivo con una significación del 0.033.
- En el ítem 12, síntomas somáticos gastrointestinales, puntúan más alto los sujetos que no reciben combinación, con una significación del 0.05.
- En el ítem 17, pérdida de peso, también puntúa más alto el grupo que no recibe combinación de manera muy significativa, 0.001.

En cambio, la media de la puntuación total del test de Hamilton basal y la mejora en el Hamilton al 28 día, no son significativamente diferentes entre las dos muestras

Tabla 5.9 Puntuaciones del HAM17

Hamilton D-17items	No combina	dt	combina	dt	P ≤ 0.05	
					X <sup>2</sup>	P
<b>1.Humor deprimido</b>	2.58	.77	2.76	.93	4.54	<b>0.033</b>
<b>2.Sentido de culpabilidad</b>	1.29	.88	1.24	.91	0.19	0.657
<b>3.Intención suicida</b>	1.14	.96	1.11	1.0 3	0.15	0.751
<b>4.Insomnia precoz</b>	1.49	.65	1.48	.72	0.04	0.840
<b>5.Insomnia medio</b>	1.09	.63	1.05	.58	0.36	0.548
<b>6.Insomnia tardío</b>	1.09	.75	1.08	.67	0.21	0.884
<b>7.Trabajo</b>	2.37	.85	2.47	.94	0.97	0.324
<b>8.Inhibición</b>	1.06	.85	1.14	.85	0.54	0.460
<b>9.Agitación</b>	1.14	.86	1.17	.77	0.21	0.642
<b>10.Ansiedad psíquica</b>	2.08	.89	2.16	.82	0.60	0.437
<b>11.Ansiedad somática</b>	1.86	.78	1.89	.76	0.31	0.575
<b>12.Síntomas somáticos gastrointestinales</b>	1.05	.64	.89	.65	3.79	0.051
<b>13. Síntomas somáticos generales</b>	1.25	.55	1.17	.58	1.17	0.278
<b>14.Interés por el sexo</b>	0.91	0.76	1.03	.78	1.67	0.196
<b>15.Hipocondria</b>	1.30	.97	1.25	1.0 2	0.16	0.683
<b>16.Conciencia de enfermedad</b>	.31	.50	.19	.39	3.36	0.067
<b>17.Pérdida de peso</b>	.70	.70	.41	.58	11.1	<b>0.001</b>
<b>Total</b>	22.67	5.91	22.34	5.5	0.08	0.768

## 5.7. TIPO DE COMBINACIONES UTILIZADA

### 5.7.1. Tipo de combinaciones por principio activo

En las diferentes tablas se han incluido las 64 combinaciones de antidepresivos. Cada grupo de combinación se divide por combinaciones de principios activos, de tal manera que se objetiva qué principio activo se combina con más frecuencia.

La combinación más frecuente es la de ISRS y tricíclicos, y el principio activo es fluoxetina y paroxetina combinado con amitriptilina.

Tabla 5.10: ISRS +tricíclicos

		Tricíclicos				Total
		amitriptilina	clomipramina	maprotilina	nortriptilina	
ISRS1	citalopram		1			1
	fluoxetina	8	3	6		17
	fluvoxamina		2			2
	paroxetina	6	2	2		10
	sertralina	2	1	1	1	5
Total		16	10	10	1	35

Tabla 5.11: ISRS+ISRS

		ISRS2		Total
		paroxetina	sertralina	
ISRS1	citalopram	1		1
	fluoxetina	1	1	2
Total		2	2	3

Tabla 5.12: ISRS+mianserina

		mianserina	Total
		mianserina	
ISRS1	fluoxetina	2	2
	paroxetina	2	2
Total		4	4

Tabla 5.13:Tricíclicos+duales

		Duales	Total
		venlafaxina	
Triciclicos	amitriptilina	2	2
	clomipramina	1	1
	clorimipramina	1	1
Total		4	4

Tabla 5.14:ISRS+duales

		Duales	Total
		venlafaxina	
ISRS1	fluoxetina	3	3
Total		3	3

Tabla 5.15:Triciclicos+Tricíclico

		Tricíclicos2		Total
		clomipramina	maprotilina	
Tricíclicos1	amitriptilina	2	1	3
Total		2	1	3

Tabla 5.16: ISRS+trazodona

		Trazodona	Total
		trazodona	
ISRS	paroxetina	1	1
	sertralina	1	1
Total		2	2

Tabla 5.17: Mianserina+duales

		Duales	Total
		venlafaxina	
Mianserina	mianserina	2	2
Total		2	2

Tabla 5.18: otras combinaciones

Combinación	Fármacos
ISRS+nefazodona	Paroxetina+nefazodona
ISRS+tricíclicos+nefazodona	Paroxetina+clomipramina+nefazodona
Duales+INA+trazodona	Venlafaxina+trazodona+reboxetina
ISRS+tricíclicos+INA	Fluoxetina+clomipramina+reboxetina
ISRS+tricíclicos(2)	Fluoxetina+amitriptilina+clomipramina
ISRS(2)+duales	Paroxetina+citalopram+venlafaxina
ISRS(3)+duales	Paroxetina+sertralina+fluoxetina+venlafaxina
RIMA+trazodona	Moclobemida+trazodona

### 5.7.2. Combinaciones por año

Se presentan las distintas combinaciones distribuidas en tantos por ciento y por año.

En la tabla 5.19 se aprecia como la combinación de ISRS + ADT es la más frecuente tanto si analizamos cada año individualmente, como en el conjunto de todo el estudio (54.2%).

En la evolución en los 5 años se constata como disminuye el número total de combinaciones de AD y, por grupo de antidepresivo, como sigue siendo la combinación de ISRS+ADT la más utilizada, pero también cada vez en menor número. Es decir, la inclusión de nuevas moléculas antidepresivas se acompaña de disminución en el porcentaje de combinación de antidepresivos.

También cabe destacar que el año condiciona el estilo de prescripción, por ejemplo el uso de nuevos fármacos como la venlafaxina y la reboxetina.

**Tabla 5.19: tipo de combinación y año**

<b>Tipo de combinación (%)</b>	<b>1997</b>	<b>1998</b>	<b>2001</b>	<b>Total</b>
<b>ISRS+ADT</b>	28.9	18.5	6.8	54.2
<b>ISRS+ISRS</b>		3.0	1.6	4.6
<b>ISRS+Mianserina</b>	4.5		1.6	6.1
<b>ISRS+Duales</b>	3.0	3.0	1.6	7.6
<b>ISRS+Trazodona</b>	3.0			3.0
<b>Tricíclicos+Duales</b>	3.0		3.0	6.0
<b>Tricíclico+Tricíclicos</b>	4.5			4.5
<b>Mianserina+duales</b>	1.6	1.6		3.2
<b>RIMA+Trazodona</b>	1.6			1.6
<b>ISRS+nefazodona</b>		3.0		3.0
<b>ADT+ISRS+nefazodona</b>				
<b>Dual +INA+trazodona</b>			1.6	1.6
<b>ISRS+ADT+INA</b>			1.6	1.6
<b>ISRS (2)+Duales</b>				1.6
<b>ISRS (3)+duales</b>	1.6			1.6
	51.7	29.1	19.2	100

## **6. DISCUSIÓN**

Los objetivos del estudio son conocer la prevalencia real del uso de la combinación de antidepresivos en el tratamiento de la depresión mayor en nuestro país y analizar las características clínicas de estos pacientes.

En este capítulo se discutirá la validez y la utilidad de los resultados obtenidos.

### **6.1 VALIDEZ DE LOS RESULTADOS**

#### **6.1.1 Las características de los pacientes**

En la primera fase del estudio se realiza una descripción general de cómo son las diferentes bases de datos y cómo es la población diana, los 2842 pacientes, resultado de la fusión de las bases de datos de psiquiatras (Mar, Diana, y Cesar).

Las características halladas en la muestra global son las propias de la población que consulta por depresión (Bernardo, 2000):

- La población es de predominio femenino, 68 % de mujeres frente al 22% de hombres.
- La edad media es de 47.4 (DS 14.5), en un rango de 18-90 años.
- La edad de inicio del trastorno afectivo se produce a los 37.3 años (DS 14.5), que se corresponde con el periodo de riesgo de presentar depresión (entre los 18-45 años).
- El porcentaje de tentativas autolíticas en nuestra población es del 8.7% del global de pacientes. Este porcentaje se corresponde con las cifras referidas en diferentes estudios comunitarios que oscilan entre el 2.2% y el 20%, (Saiz y cols., 1997).

### **6.1.2. Las características de las bases de datos**

Las bases de datos son coherentes, contienen gran número de pacientes y tienen una distribución por toda la geografía española.

Todas ellas tienen un comportamiento homogéneo. Así, aunque no se incluyeron las bases de primaria, si se comparan las del ámbito de psiquiatría (Mar, Diana, y Medas), y las de primaria (Matisse y Cesar), ambas tienen características similares según la procedencia. Por tanto los pacientes atendidos por el especialista son de edades y características clínicas similares.

Las diferencias se reflejan sobre todo en cómo son tratados los pacientes según sea la procedencia de primaria o del especialista. Así, se observa que los pacientes de primaria reciben menos fármacos antidepresivos, y en cuanto a la estrategia de combinación su uso es mínimo en este ámbito (ver tabla 6.1).

Tabla 6.1: bases de datos de primaria y de la consulta del especialista

	MAR	DIANA	MEDAS	MATISSE	CESAR	GLOBAL
<b>Año del estudio</b>	Nov97 feb98	sept98 enero99	Feb01 Julio01	Abril99 Julio99	Feb00 Junio00	
<b>Nºpsiquiatras</b> <b>Nºmédicos generales</b>	300	150	100	700*	700*	550 1400
<b>Nºmuestra</b>	1261	877	704	1968	2043	6834
<b>Edad</b>	47.1 ds14.2	47.5 ds14.4	48.0 ds15.0	52.02ds14.6	50.6 ds14.4	49.7 ds14.6
<b>Sexo (%) mujeres</b> <b>hombres</b>	68.2 31.8	69.2 30.8	66.0 34.0	72 28	73.3 26.7	70.7 29.3
<b>E.civil (%) soltero</b> <b>casado</b> <b>separado</b> <b>viudo</b> <b>desconocido</b>	----- --	16.4 62.7 11.2 9.0 0.6	19.2 61.2 10.7 8.3 0.4	14.5 60.9 8.5 15.2 0.8	15.4 61.0 9.3 14.1 0.2	15.7 61.3 9.5 13.0 0.4
<b>Edad aparición primeros síntomas.</b>	37.3 ds14.5	36.4+15 36 mediana	38.4 ds 13.8	40.6 ds 17.6	37.7 DS17.9	38.47 ds 16.5
<b>Intentos suicidio (%)</b>	7.8	8.9	8.9	2.7	2.7	5.1
<b>Nºde suicidios/paciente</b>	0.14	0.15	0.14	0.06	0.04	0.16
<b>Depresione previa (%)</b> • no • sí	• 51.1 • 48.9	• 49.8 • 50.2	• 51.5 • 48.5	• 69 • 31	• 65.8 • 34.4	• 60.5 • 39.5
<b>Otras patologías psiquiátricas previas (%)</b>	15	27.9	26.9	41.7	39.6	32.8
<b>F.desencadenantes (%)</b>	45.6	50.4	57.2	59.7	39.7	52.6
<b>Duración episodio (%)</b> • 2 semanas • 2 semanas-1mes • 1- 6 meses • 7-12 meses • más de 1año	• 5.2 • 22.2 • 46.6 • 12.0 • 14.0	• 3.4 • 22.2 • 49.4 • 11.5 • 13.6	• • 22.2 • 47.4 • 15.3 • 15.2	• 3.4 • 35.2 • 43.9 • 7.0 • 10.5	• 2.6 • 34.2 • 44.1 • 8.7 • 10.2	• 3.1 • 29.5 • 45.5 • 9.9 • 11.9
<b>Nivel de depresión (%)</b> • leve • moderada • grave	• 20.7 • 39.5 • 39.7	• 22.3 • 50.1 • 27.6	• 14.0 • 46.5 • 39.6	• 11.0 • 61.4 • 27.6	• 14.2 • 65.2 • 20.6	• 15.8 • 55.5 • 29.0
<b>Toma de ad (%)</b> • sin ad • 1ad • cad	• 69.9 • 27.4 • 2.7	• 72.1 • 25.8 • 2.1	• 70.3 • 28.2 • 1.5	• 96.1 • 3.7 • 0.2	• 95.6 • 4.4 • 0.2	• 85.4 • 13.6 • 1

### **6.1.3. La metodología utilizada**

Los estudios que se obtienen están realizados en ámbitos de medicina general y psiquiatría, seleccionándose solo las muestras de especialistas. El análisis de cómo era el tratamiento que recibía cada sujeto, es un indicador de, si se utiliza o no la estrategia de combinación de antidepresivos, de la prevalencia de su uso, y de cómo son estos pacientes, esto es, si los pacientes que reciben combinación de antidepresivos son pacientes diferentes.

En la revisión bibliográfica no se han encontrado estudios de este tipo. Los trabajos hallados más similares, que tiene como objetivo conocer cual es la realidad asistencial de las combinaciones de fármacos antidepresivos, se basan en estudiar las prescripciones a partir de las visitas y recetas dispensadas a los pacientes. Sin embargo son trabajos en los que se desconoce la finalidad de la prescripción y la características del paciente (Gregor y cols., 1996;1997) , o son estudios que se centran en el trastorno afectivo bipolar con el objetivo de estudiar combinaciones de antidepresivos con uno o más fármacos eutimizantes (Frye y cols., 2000).

Otro aspectos a señalar son las ventajas de este tipo de estudio. La principal ventaja es obtener unos resultados fiables acerca de las combinaciones de antidepresivos que se ajustan a la realidad clínica, ya que las bases utilizadas fueron diseñadas con otra finalidad, no para saber si se usan o no las combinaciones de AD. Además es un estudio realizado con un importante número de psiquiatras y de pacientes con una amplia distribución geográfica y, a un bajo coste económico.

## **6.2 LA UTILIDAD DE LOS RESULTADOS**

### **6.2.1 La frecuencia del uso de Combinaciones de Antidepresivos.**

Al analizar cómo eran tratados los pacientes que presentaban depresión mayor, se obtiene que la prevalencia de combinación en la muestra general de psiquiatras es del 2.2% sobre la muestra total y de 8.3% sobre los pacientes tratados.

Estas cifra responden al primer objetivo planteado y se corresponde con el rango de porcentajes hallados en diferentes publicaciones, aunque se halla una fluctuación de porcentajes considerable:

- En estudios realizados por prescripción de psiquiatras, se obtiene un 10% en población geriátrica (Agüera, y cols., 2000) y un 5% en estudios de población general (Mcneman, 2001).
- En estudios de prescripción general, se hallan cifras en torno al 2-5% (Gregor y cols., 1996;1997), y del 25% (Kotzan y cols., 2001).

Estos autores analizan el riesgo de polifarmacia y se basan en registros de recetas, detectando más riesgo de uso de asociación de antidepresivos cuando intervienen más profesionales sanitarios en el mismo paciente y proceso.

Si se compara con las bases de atención primaria, tal y como arriba se ha referido, en la tabla 6.1, se aprecia que los médicos de cabecera prácticamente no combinan, sólo un 0.2 % frente al 1.5-2.7%.

Estos resultados muestran las diferentes tendencias de prescripción entre el ámbito de primaria, y el de psiquiatría.

Así, se evidencia que el uso de combinación de antidepresivos en asistencia primaria prácticamente no se realiza. Esto confirma estudios de estilo de prescripción (Nichol M, 1995), donde se destaca que el psiquiatra utiliza más la combinación de psicofármacos que el generalista.

### **6.2.2. La características de los pacientes que reciben CAD**

En la segunda y tercera fase del estudio se realiza una descripción de cómo son los pacientes que reciben combinación *versus* los que no reciben combinación de antidepresivos. El objetivo es ver si los pacientes son diferentes, si hay diferencias significativas y si la información obtenida nos orienta indirectamente respecto al motivo de la combinación.

Los pacientes que reciben combinación de antidepresivos, respecto a los que no combinan, se caracterizan por ser de edad superior, 53.1 años (DS12.06), frente a 47.33 (DS 14.52), con una proporción semejante de reparto por sexo, 69.6% de mujeres y 30.4% de hombres, y de estado civil casados.

Los resultados de las variables que informan acerca de la historia de trastorno afectivo (edad de inicio de primeros síntomas, antecedentes y número de tentativas, duración del episodio actual), son indicadores de que los pacientes con terapia combinada presentan más presencia de clínica afectiva en el tiempo y son más complejos.

En relación al tiempo, los pacientes que reciben combinación presentan una edad de primeros síntomas superior, 40.3 (ds 14.8) vs 37.22 (ds14.52) en el caso de los que no reciben combinación de AD, pero la diferencia entre la edad del paciente y la edad de inicio es mayor en las combinaciones, por lo que tienen una historia de enfermedad de más tiempo de duración.

La complejidad del trastorno se define por los antecedentes de más episodios depresivos y por las conductas autolíticas. De tal manera que los pacientes en tratamiento de combinación de AD presentan mayor número de episodios depresivos previos, (58% vs 49%) y tienen mayor proporción de tentativas autolíticas (16.5% vs 8.3%), con mayor número de tentativas por individuo (0.36 vs 0.13).

Esta complejidad de la muestra que combina también se define por las características del episodio actual. Así, se detecta que la duración del episodio actual es más larga en los pacientes que reciben combinación: el 44.15% de los pacientes presentan un episodio de más de un año de duración. Por el contrario, sólo en un 13% de los pacientes que no reciben combinación el episodio tiene una duración de más de un año.

Esta variable también indica que las combinaciones se utilizan más tarde, primero se aplican otras estrategias, ya que sólo un 5.9% de los pacientes presentan episodios de duración menor a 1 mes, frente a un 25.9% de pacientes del grupo que no recibe combinación.

En cambio, el grado de severidad en ambos grupos, los que reciben combinación (depresión leve 18.3%, moderada 49.3% y grave 31.09%) *versus* los que no reciben combinación (leve 19.5%, moderado 44.3%, y grave 36.1%), tiene una distribución similar, dominando el grupo de pacientes con grado moderado de depresión.

En la siguiente fase se analizan los resultados obtenidos ítem a ítem del test de Hamilton. Tal y como Joffe (1996) sugiere, se esperaba encontrar mayor puntuación en el grupo de combinación, en los ítems 9 y 10, que son los relacionados con la sintomatología de ansiedad, cosa que no se ha producido.

En esta fase, finalmente, se analiza la puntuación total del Hamilton al 28 día, analizando si la reducción del test es diferente entre los dos grupos. En ambos grupos se obtiene una reducción de la puntuación total, sin encontrar diferencias significativas. Lo que indica que los pacientes evolucionan igual a la indicación del nuevo fármaco.

Así, podemos decir que los pacientes que reciben combinación de antidepresivos son de edad superior, con abordaje más complejo ya que tienen más episodios previos, la duración del episodio es mayor, con posible tendencia a la cronicidad y más tentativas autolíticas. Sin embargo, la distribución por el nivel de intensidad de la enfermedad es igual, presentando la mayoría de pacientes un grado moderado.

### **6.2.3. Características de los tratamientos con CAD respecto otros estudios**

En la literatura revisada no se encuentran estudios dirigidos a analizar las características clínicas y sociodemográficas del paciente que recibe combinación.

Los trabajos revisados se dedican prioritariamente a analizar las tendencias de prescripción o a realizar ensayos abiertos donde se demuestra la eficacia de la estrategia de combinación, con los diferentes tipos de moléculas.

Sin embargo, se pueden contrastar con nuestro estudio algunos datos obtenidos de manera indirecta a partir de la información de la revisión bibliográfica (ver tablas 6.2 a 6.6).

Así, en nuestro trabajo los pacientes que reciben combinación tienen una edad superior y el estado civil que domina es el de casado. En general, en las series de casos revisadas tienen edades entorno los 45 años y en cuanto características sociales, sí que hay series que domina la población separada ( Kennedy, 2002) que se corresponde con el perfil de riesgo de presentar depresión.

Tabla 6.2: estudios representativos de la combinación con IMAOS

Autor	Estudio	N	edad	escala	Tasa respuesta
Sethna 1974	Abierto Amitrip+fenelcina	12	40.75±11.01 (20-58)	Ham 23.05	75%
Berlanga 1994	Abierto iso+amitrip	25	46±7	Ham 29±0.5	48%
Ámsterdam 1997	Adt+imao Isrs+Adt	2	42±12	Ham 21	56%

Tabla 6.3: estudios representativos de la combinación ISRS

Autor	Estudio	N	Edad	Escala	Tasa respuesta
Weilburg 1991	Abierto Fluox+ADT	20	44 (29-72)	ICG	65%
Nelson 1991	Abierto Fluox+desipramina	14	42±14.6	Ham 26±0.5	71%
Seth 1992	Serie de casos Isrs+nortriptilina	8	74.8 (68-84)	ICG	100%
Zajecka 1995	Ensayo abierto Fluox + ADT	25	41 (26-27)	Ham 28	87%
Levitt 1999	Ensayo abierto Fluox+ ADT	13	38.5 (25-56)	Ham >16	53%

Tabla 6.4: estudios representativos de la combinación agentes alfa2antagonistas

Autor	Estudio	N	Edad	Escala	Tasa respuesta
Medhus 1994	Doble ciego Mianserina+ADT	18	47.5±11.01 (30-50)	Ham	83%
Carpenter 1999	Abierto Mirtazapina+isrs	20	44±7.2	ICG	55%

Tabla 6.5: estudios representativos de la combinación con venlafaxina

Autor	Estudio	N	Edad	Escala	Tasa respuesta
Gómez 2000	Abierto Venlafaxina+CI	11	44 (30-50)	Ham 23.8	81%
Gonul 2003	casos venlafaxina+isrs	4	42.5		100%

Tabla 6.6 estudios representativos de la combinación con bupropion

Autor	Estudio	N	Edad	Escala	Tasa respuesta
Kennedy2002	Abierto Venlafaxina+bupropion Isrs+bupropion	18	40.2±12.05	Ham 15.2±5.7	83%

Respecto a las características clínicas, se coincide en que los pacientes que reciben combinación son más complejos por su tendencia a la cronicidad (Agüera y cols., 2000) o por la comorbilidad de trastorno de personalidad (Nichol y cols., 1995), siendo estos factores indicadores de tendencia a combinar.

En cuanto al tipo de trastorno afectivo, algunos trabajos, aunque tienen como objetivo demostrar la eficacia de esta estrategia, apuntan hacia algunas características de los pacientes:

-Sethna (1974), al estudiar la eficacia de la combinación de amitriptilina y fenelcina, perfila el paciente tributario de esta estrategia, describiendo un paciente con historia de trastorno afectivo de años de evolución, con tendencia a la cronicidad, con síntomas de ansiedad dominantes, sin pérdida de peso, ni despertar precoz, ni variación diurna.

-Seth y cols. (1992), al comprobar la eficacia de la combinación de ISRS con nortriptilina, también orientan hacia factores como la cronicidad y resistencia del trastorno afectivo como indicadores para utilizar esta estrategia.

-Mancini (2002) realiza la observación de que en pacientes depresivos con síntomas obsesivoides que presentan recaída, es útil la combinación de ISRS con agentes noradrenérgicos tricíclicos.

Respecto a la puntuación del Hamilton, es indicativa de depresión mayor moderada, aunque si es más elevada en el grupo combinación, la diferencia no es significativa.

Indirectamente sí se observa en algunos trabajos, como el de Zajecka (1995), que los pacientes que pertenecen al grupo combinación con buena respuesta tienen una puntuación media más alta del Hamilton basal frente a los que no combinan.

En cuanto a los resultados ítem a ítem, el hecho de puntuar más en humor depresivo es indicativo de peor estado que, con la menor puntuación en conciencia de enfermedad, puede ser indicativo de excesiva conciencia de trastorno, orientando más hacia neuroticismo.

Una consideración no esperada es no obtener resultado significativo en los ítems 10 y 11 que hacen referencia a los síntomas de ansiedad. El motivo es que las depresiones que cursan con más ansiedad requieren más dosis de antidepresivos, y serían más tributarias de combinación.

#### **6.2.4. Estudio de los tipos de CAD.**

En la última fase de este trabajo se analizan los tipos de combinación. Se realiza por familia y principio activo y , en una segunda parte, por año de estudio.

Las combinaciones más frecuentes son las de ISRS y antidepresivos tricíclicos (35 casos), seguidas de las de dos ISRS (4), ISRS y mianserina (4), ADT con duales (4), e ISRS y duales (4).

Como es de esperar, el grupo de fármacos más utilizados en todas las combinaciones son los ISRS.

Los principios activos más combinados son fluoxetina (29), amitriptilina (23), paroxetina (19) y clomipramina (15)

En cuanto a la combinación ISRS + ADT, la asociación más utilizada es la de fluoxetina con amitriptilina, y la menos utilizada citalopram con clomipramina. Como moléculas individuales, las más utilizadas son la fluoxetina y la amitriptilina, y las menos utilizadas la nortriptilina y el citalopram.

Las combinaciones y fármacos hallados tienen comportamientos similares, pero también diversos respecto a la literatura revisada.

Así, la frecuencia tan alta de la combinación de ISRS y ADT se corresponde con la mayor presencia de artículos científicos al respecto. Las razones son el evidente mayor uso de estas moléculas, y la “reactivación” de las hipótesis monoaminérgicas de la depresión, de tal manera que se busca la respuesta completa cuando el uso del ISRS se acompaña de respuesta parcial (Nelson, 1998).

También se detecta el mayor uso de la fluoxetina, por ser el primer inhibidor en el mercado y el más utilizado. Sin embargo, en cuanto a los ADT, se detecta el mayor uso de amitriptilina. En cambio, en la literatura los ADT más utilizados son la desipramina (no comercializada en nuestro país), la clomipramina y la nortriptilina.

En cuanto al resto de combinaciones, se detectan situaciones poco o nada recomendables.

Poco recomendables son las combinaciones de dos ISRS, con poca presencia en la literatura (Bondolfi 1996,2000). Y nada recomendables son las combinaciones de tres y cuatro antidepresivos, pues en estos casos más que de terapias combinadas se debería hablar de polifarmacia.

En cuanto a su frecuencia de uso por años, no se observan aspectos relevantes. Sí se detecta en las muestras de los primeros años, en los estudios de 1997, un mayor uso de los ADT. Esto se corresponde con el uso decreciente de los ADT y la mayor confianza en moléculas como los AD duales, tipo venlafaxina, y la disminución del número de combinaciones de AD.

En nuestro trabajo no se encuentran grandes cambios de patrones de uso pues el periodo de años debería ser más amplio.

En la literatura, al igual que el interés por las combinaciones fluctúa en el tiempo, también ocurre con la aparición de nuevos fármacos. Así, el pico mayor se corresponde en la década de los 90, a partir de los primeros trabajos de Weillburg (1989, 1991), que además es el período de la aparición de todos los ISRS, constituyéndose como grupo farmacológico de primera elección.

Además, conforme aparecen nuevos fármacos, aparecen trabajos sobre combinaciones con las moléculas recién aparecidas: a principios de 1990, los trabajos con fluoxetina de Weillburg (1989,1991) y Nelson (1991) ; con la introducción de mirtazapina se publican los trabajos de Hesselman (1997), y Carpenter (1999); con reboxetina los trabajos de Devarajan y Dursun (2000), y finalmente, los de nefazodona de Reynolds ( 1997) y Taylor (2003) ( éste fármaco actualmente está retirado).

Tabla 6.7: comercialización de los nuevos antidepresivos:

Principio activo	Año de comercialización	País
Fluoxetina	1986	Bélgica
Fluvoxamina	1983	Suiza
Citalopram	1989	Dinamarca
Paroxetina	1991	Reino Unido
Sertralina	1990	Reino Unido
Mirtazapina	1994	Holanda
Nefazodona	1994	Canadá
Venlafaxina	1994	EEUU
Reboxetina	1997	Reino Unido

Modificado de Lopez Muñoz F, Álamo C, Cuenca C.

### 6.2.5 El uso de CAD en los algoritmos y resultados

El uso de CAD en los algoritmos está siempre presente, aunque en ningún algoritmo se define lo que es la estrategia de combinación, además de no ser una estrategia de primera elección.

Al analizar los diferentes tipos de combinaciones antidepresivas recomendadas en los diferentes algoritmos estudiados, se prefiere la de bupropion e ISRS y la de venlafaxina y mirtazapina. Además, se detecta que los antidepresivos tricíclicos, y los heterocíclicos se utilizan menos en los años más recientes, coincidiendo con la incorporación de nuevas moléculas como la venlafaxina y la mirtazapina.

En nuestro estudio no se halla este tipo de combinaciones. Así, el bupropion no se utiliza al no estar comercializado en nuestro país. y la mirtazapina con venlafaxina, pues las bases de datos que se manejan en este trabajo provienen de ensayos clínicos donde se investiga acerca de la mirtazapina, por lo tanto los pacientes no podían recibir este fármaco antes de entrar en el ensayo.

En nuestro caso, tal y como se ha descrito, se usa ISRS + ADT, aunque sí se evidencia que en los estudios más recientes este tipo de combinación no sólo disminuye, sino que también lo hace la propia estrategia de combinar AD.

#### **6.2.6. Las encuestas de opinión y los resultados**

Los resultados obtenidos en las encuestas son muy variados, destacando la alta tendencia a combinar de los psiquiatras españoles, un 27%, según la única encuesta que existe en nuestro país (De la Gandara y cols., 2001).

Las cifras obtenidas en este trabajo se ajustan más a las encuestas extranjeras: desde el 1% (Byrne, 1994) y 2% (Shegill y cols., 1994), a un 5% en la encuesta de Fredman y cols. ( 2000).

Los diferentes resultados obtenidos pueden ser debidos a la diferente metodología aplicada en las distintas encuestas. Así, se basan o bien en un caso clínico con alternativas terapéuticas cerradas, o bien en preguntas dirigidas acerca de si se

usa o no, sin acompañarse de un caso práctico. De aquí las diferencias obtenidas entre las encuestas.

Por lo tanto se debería plantear realizar una encuesta similar en nuestro país.

### **6.2.7. Trabajos a realizar**

Con el objetivo de conocer mejor el uso y la eficacia de las CAD se plantean trabajos que pueden mejorar los resultados aportados por la revisión del tema y por el estudio realizado.

Así, tal y como se ha referido, se podrían mejorar las encuestas, aplicando un caso práctico, con preguntas concretas sobre el uso de las CAD en ese supuesto: si se usan o no, en qué orden respecto otras estrategias, qué tipo de CAD y cuánto tiempo se mantienen.

Para estudiar su eficacia, se podrían diseñar estudios experimentales con grupo control y comparar CAD, monoterapia. Además, sería preferible que fueran estudios en un periodo de tiempo adecuado, un año por ejemplo.

### **6.2.8. Inconvenientes y limitaciones del estudio**

Los inconvenientes principales que se detectan son:

- Ser estudios con unas variables sociodemográficas y clínicas limitadas. Así por ejemplo, no se dispone de las dosis de fármacos que se reciben, ni el tiempo de tratamiento previo.
- Ser estudios naturalísticos, no experimentales.
- Ser estudios en los que se excluyen los trastorno bipolares.
- Desconocer cómo son los psiquiatras que prescriben.
- Realizar una comparación de pacientes que reciben versus los que no, incluyéndose aquí pacientes en monoterapia.

También se destaca como limitación importante el que a pesar de contar con una muestra de pacientes y profesionales amplia en número y en su distribución geográfica, no se conoce si estadísticamente es de tamaño suficiente como para ser representativa de toda la geografía española. Sin embargo no se han hallado estudios al respecto que empleen una técnica como la nuestra.

## **7.CONCLUSIONES**

1. El uso de la combinación de antidepresivos es una de las opciones a tener en consideración cuando una depresión no responde. En la revisión realizada se encuentran diferentes maneras de comprobar el verdadero uso de los antidepresivos en combinación: empleando encuestas de opinión, analizando los algoritmos de tratamiento de la depresión y analizando los registros de prescripción.
2. Las encuestas de opinión reflejan su uso de manera indirecta y la frecuencia en general es baja, en torno el 2-5%. En el análisis de los diferentes algoritmos estudiados, el hecho de que esta opción aparezca en todos los algoritmos es indicativo de que es una estrategia implantada en el ámbito clínico. En cuanto al análisis de registros de prescripción de fármacos, son estudios que no discriminan bien si la combinación obedece a una estrategia terapéutica o a polifarmacia.
3. Después de revisar los datos aportados por la literatura y teniendo en cuenta los resultados de este trabajo, la conclusión es que se combina poco. Las cifras reales de combinación de AD están alrededor del 2.2%, que comparadas con las obtenidas en otros trabajos, se sitúan en el rango inferior.
4. Cuando se analizan cómo son los pacientes que reciben combinación, hay que destacar que tienen unas características que pueden definirlos como de manejo complejo. Son pacientes en los que la combinación no ha sido

de primera elección, por lo tanto son trastornos más resistentes y con más tiempo de evolución.

5. El tipo de combinaciones de antidepresivos más registradas en este estudio es la de ISRS + ADT que se corresponde con las combinaciones más frecuentes referidas en la literatura.
6. A pesar de las controversias y limitaciones del estudio, el uso de combinación de antidepresivos está justificado como una opción de segunda o tercera elección, sobre todo en aquellos casos de respuesta parcial.
7. El tipo de combinación recomendada es la de ISRS + ADT, ISRS+mirtazapina y venlafaxina +mirtazapina.
8. La estrategia de CAD es una opción del médico especialista. Las combinaciones de antidepresivos se utilizan de forma fluctuante, influyendo la aparición de nuevos fármacos y la exigencia en los resultados cada vez más rigurosa. Esta consideración se confirma al analizar el año de aparición del fármaco y los trabajos al respecto. Así, cuando se introduce una molécula nueva, esta molécula se utiliza en combinación al cabo de dos años.

## 8. BIBLIOGRAFÍA

- Agüera-Ortiz LF, González Parra S, Sánchez Piedra R, Palomo T. Patrones de uso de los antiguos y nuevos antidepresivos en pacientes geriátricos con depresión. *Actas españolas psiquiátricas* 2000; 28 (6):343-352.
- Altshuler LL, Frye M, Gitlin M. Acceleration and Augmentation Strategies for Treating Bipolar depression. *Biology Psychiatry* 2003; 53:691-700.
- Alvarez E., Perez-Sola V., Perez-Blanco J. Predicting outcome of lithium added to antidepressants in resistant depression. *J Affect Dis* 1997; 42 (2 3):179-186.
- Álvarez E, Pérez V, Pascual JC. Protocolo de tratamiento de trastornos afectivos refractarios en el HSCSP. *Protocolos Hospital de San Pablo de Barcelona*. Barcelona 1999.
- American Psychiatric Association. Guía Clínica para el tratamiento del trastorno depresivo mayor. En: APA. *Guías Clínicas para el tratamiento de los trastornos psiquiátricos*. Barcelona: Ed. Ars Médica 2003.
- Amsterdam JD, Brunswik D, Potter L. Et al: Desipramine and 2-hydroxydesipramine plasma levels in endogenous depressed patients: Lack of correlation with therapeutic response. *Arch Gen Psychiatry*. 1985; 42:361-364.
- Amsterdam J. (ed): *Refractory Depression*. New York: Raven Press 1991.
- Amsterdam J, Hornig-Rohan. Treatment algorithms in treatment-Resistant depression. *The Psychiatric Clinics of North America* 1996; vol19, nº 2: 371-386.
- Amsterdam JD, Garcia-España F, Rosenzweig M. Clomipramine augmentation in treatment-resistant depression. *Depression Anxiety* 1997; 5: 84-90.

- Anderson I, Tomenson B. A meta analysis of the efficacy of selective serotonin reuptake inhibitors compared to tricyclic antidepressants in depression. *Neuropsychopharmacology* 1994; 10 (sup): 106.
- Aranow RB, Hudson JI, Pope HG jr.et al. Elevated Antidepressant plasma levels after addition of fluoxetine. *Am J Psychiatry* 1989; 146: 911-913.
- Artigas F, Perez V, Alvarez E. Pindolol induces a rapid improvement of depressed of patients treated with serotonin reuptake inhibitors. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51:248-251.
- Asberg M, Traksman L, Thoren P. 5-HIAA in the cerebrospinal suicide predictor. *Arch Gen Psychiatry* 1976; 33: 1.195-1.197.
- Asberg M, Schalling D, Traksman L, Bendz L, Wagner A. Psychobiology of suicide, impulsivity and related phenomena. En: Meltzer MY, ed. *Psychopharmacology: the third generation of progress*. Nueva York: Raven Press, 1987, 655-663.
- Ascher J. A. Cole JO, Colin J-N, et al. Bupropion: a review of its mechanism of antidepressant activity. *J Clin Psychiatry* 1995; 56: 395-401.
- Avorn J, Everitt DE, Weiss S. Increased antidepressant use in patients prescribed beta blockers. *JAMA*.1986; 255: 357-360.
- Ayd FJ Jr, Zohar J. Psychoestimulant (amphetamine or methylphenidate) therapy for chronic and treatment resistant depression. In: Zohar J, Belmaker Rh, eds. *Treating Resistant Depression*. New York, NY:PMA publishing; 1987,343-355.
- Banerjee SP, Kung LS, Riggi SJ, Chanda SK. Development of beta-adrenergic receptor subsensitivity by antidepressants. *Nature* 1977; 268: 455-456.
- Baron BM, Odgen AM, Siegel BW, Stegeman J, Ursillo RC, Dudley MW. Rapid down regulation of beta-adrenoceptors by co-administration of desipramine and fluoxetine. *Europ J Pharmacolo*1988; sept 13,154(2):125-134.

- Barros J, Asnis G. An interaction of sertraline and desipramine. *American Journal Psychiatry* 1993. 150: 1751.
- Benazzi F. Serotonin Syndrome with Mirtazapine-Fluoxetine Combination. *Int.J. Geriat. Psychiatry* 1998;13: 493-496.
- Berlanga C, Ortega –Soto HA. A 3 year follow-up of a group of treatment-resistant depressed patients with a MAOI tricyclic combination. *Journal Affective disorders* 1995; 34:187-192.
- Bernardo M. Epidemiología trastornos afectivos. En: Coord. J. Vallejo y C. Gastó *Trastornos Afectivos: ansiedad y depresión*. Barcelona: Masson 2ª Edición 2000; 217-225.
- Besson A, Hadjeri N, Blier P, et al . Effects of the coadministration of mirtazapina and paroxetina on serotonergic neurotransmission in the rat brain. *Eur Neuropsychopharmacol* 2000;10:177-188.
- Bhatara VS, Magnus R ,Lynn P, Preskorn S. Serotonin Syndrome induced by Venlafaxine and Fluoxetine: A Case Study in Polypharmacy and potential Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Mechanisms. *The Annals of Pharmacotherapy* 1998; 32, 432-436.
- Blier P, Montigny C, Chaput Y. Modifications of the serotonin system by antidepressant treatment: implications for the therapeutic response in major depression. *J Clin Psychopharmacol* 1987; 7:24 s-35 s.
- Briley M, Moret C. Neurobiological mechanisms involved in antidepressant therapies. *Clin Neuropharmacol* 1993;16:387-400.
- Brosch S. Venlafaxine-Fluoxetine Interaction. *J Clin Psychopharmacol* 1999; vol19, nº1. (letter).
- Bodkin JA, Lasser RA, Wines JD. Combining serotonin reuptake inhibitors and bupropion in partial responders to antidepressant monotherapy. *J Clin Psychiatry* 1997; 58:137-145.
- Bondolfi G, Chautems C, Rochat B, et al. Non response to Citalopram in depressive patients: pharmacokinetic and clinical consequences of a fluvoxamine augmentation: *Psychopharmacology* 1996; 128:421-425.

- Bondolfi G, Lissner C, Kose M, Eap CH, Baumann P. Fluoxetine augmentation in citalopram non-Responders: pharmacokinetic and clinical consequences. *International Journal Neuropsychopharmacology* 2000; 3: 55- 60.
- Bremner J, Narayan M, Anderson E, Staib L, Miller H, Charney D. Hippocampal volume reduction in major depression. *Am J Psychiatry* 2000; 157:115-118.
- Bunney WE, Davis J. Norepinephrine in depressive reactions: a review. *Arch Gen Psychiatry* 1965; 13:483-494.
- Byrne S, Rothschild AJ. Psychiatrist' Response to failure of maintenance therapy. *Psychiatr Serv* 1997; 48:835-837.
- Carlsson A, Lindqvist M. Effects of antidepressant agents on the synthesis of monoamines. *J Neural Trans* 1978; 45: 73-91.
- Carpenter L., Jovic Z, Hall J, Rasmussen S, Price L. Mirtazapine Augmentation in the treatment of Refractory Depression. *J. Clin. Psychiatry* 1999; 60: 45-49.
- Carpenter LL, Yasmin SPLH. A double blind, placebo-controlled study of antidepressant augmentation with mirtazapine. *Biol Psychiatry* 2002; 51:183-188.
- Charney DS, Menkes DB, Heninger GR. Receptor sensitivity and the mechanism of action of antidepressant treatment. *Arch Gen Psychiatry* 1981; 38: 1.160-1.180.
- Ciraulo D, Shader R. Fluoxetine Drug-drug interactions: I Antidepressants and Antipsychotics. *J Clin Psychopharmacology* 1990;10,1:65-67.
- Coppen A. The biochemistry of affective disorders. *Br J Psychiatry* 1967; 113: 1.237-1.264.
- Crismon ML, Trivedi M, Pigott TA, Rush AJ, Hirschfeld et al. The Texas Medication Algorithm Project: Report of The Texas Consensus Conference Panel on Medication Treatment of Major Depressive Disorder. *J Clin Psychiatry* 1999; 60, 3:142-156.

- Charney DS, Menkes DB, Heninger GR. Receptor sensitivity and the mechanism of action of antidepressant treatment: implications for the etiology and therapy of depression. *Arch Gen Psychiatry* 1981; 38:1160-1180.
- Danish University Antidepressant Group. Citalopram: clinical effect profile in comparison with Clomipramine: a controlled multicenter study. *Psychopharmacology (Berl)* 1986; 90:131-138.
- Danish University Antidepressant Group. Paroxetine: a selective serotonin reuptake inhibitor showing better tolerance, but weaker antidepressant effect than clomipramine in a controlled multicenter study. *J Affect Disorder* 1990;18: 289-299.
- Davidson J, McLeod M, Law-Yone B, et al. A comparison of electroconvulsive therapy and combined phenelzine-amitriptyline in refractory depression. *Arch Gen Psychiatry* 1978; 35: 639-642.
- Debonnel G, Gobbi G, Turcotte J, et al. The alpha  $\alpha_2$  antagonist mirtazapine combined with the SSRI paroxetine induces a greater antidepressant response: a double blind controlled study. 39th annual meeting of the American College of Neuropsychopharmacology; Dec 10-14, 2000. San Juan Puerto Rico
- De Boer T. The pharmacologic profile of mirtazapine. *J Clin. Psychiatry* 1996; (Suppl 4):19-25.
- De la Gándara J, Agüera L, Ferre F, Rojo E, Ros S. Asociaciones de antidepresivos ¿Cómo y cuándo usarlas?. Monografía. Organon. Barcelona 2001
- De la Gándara J, Agüera L, Ferre F, Rojo E, Ros S. Eficacia y seguridad de la asociación de los antidepresivos. *Actas Esp Psiquiatr* 2002; 30 (2):75-84.
- De La Gándara J, Agüera L, Ferre F, Rojo E, Ros S. Asociaciones de antidepresivos : resultados de una encuesta de opinión de psiquiatras españoles. *Psiquiatría Biológica* 2002; 9 (5): 184-190.

- De la Gándara J, Agüera L, Rojo JE, Ros S. Depresión Resistente. Guía de utilización de las asociaciones de antidepresivos. En prensa. 2004.
- De Vane CL. Pharmacologic Characteristics of Ideal Antidepressants in the 21 st Century. *J Clin Psychiatry* 2000; 61, (suppl11): 4-8.
- Delgado PI, Price LH, Miller HL, et al. Serotonin and the neurobiology of depression. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51:865-874.
- Demers JC, Malone M. Serotonin Syndrome induced by fluvoxamine and mirtazapine. *Ann Pharmacotherapy* 2001; 35 (10): 1217-20.
- Devarajan S, Dursun SM. Citalopram plus reboxetine in treatment-resistant depression (letter). *Can J Psychiatry* 2000; 45:489-490.
- Dimellis Dimos. Serotonin Syndrome Produced by a Combination of Venlafaxine and Mirtazapine. *World J Biol Psychiatry* 2002; jul 3 , (3): 167
- Ditmann . Antidepressant drug use: differences between psychiatrists and general practitioners. Results from a drug utilization observation study with fluoxetine. *Pharmacopsychiatry* 1997; 30 (1supp): 28-34.
- Dording C. Antidepressant augmentation and combinations. *Psychiatric Clinics of North America* 2000; 23, 4: 743-755.
- Dording C, Mischoulon, Petersen T, Gordon J, Nierenberg A, Rosebaum J, Fava M. The pharmacologic Management of SSRI-induced side effects: A survey of psychiatrists. *Annals of Clinical Psychiatry* 2002; vol 14, N°3: 143-146.
- Dorsey CM, Lukas SE, Cunningham SL. Fluoxetine-induced sleep disturbance in depressed patients. *Neuropharmacology* 1996;14:437-442.
- Drevets WC, Price JL, Simpson JR et al. Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature* 1997; 386: 824-827.
- Duman RS, Heninger G, Nestler E. A Molecular and Cellular Theory of Depression. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54 (7): 597-606.
- Duman RS, Malberg J, Thome J. Neural plasticity to stress and antidepressant treatment. *Biol Psychiatry* 1999; 46:1181-1191.

- Duman RS, Malberg J, Nakagawa S, D'Sa C. Neuronal plasticity and survival in Mood Disorders. *Biol Psychiatry* 2000; 48: 732-739.
- Dwivedi Y, Rizavi H, Conley R, et al . *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 804-815.
- Eisen A. Fluoxetine and desimpramine: a strategy for augmenting antidepressant response. *Pharmacopsychiatry* 1989; 22: 272-273.
- Fava M, Rosenbaum P, Grath Mc, Steward J, Amsterdam J,Quitkin F. Lithium and tricyclic augmentation of fluoxetine treatment for resistant major depression: a double blind controlled study. *Am J Psychiatry* 1994; 151: 9.
- Fava M. Rosenbaun JF, Mc Grath PJ, et al. Lithium and tricyclic augmentation of fluoxetine treatment for resistant major depression: a double-blind, controlled study. *Am J Psychiatry* 1995; 166: 80-6.
- Fava M, Davidson K. Definition and epidemiology of Treatment-Resistant Depression. *The psychiatric clinics of North America* 1996; 19, 2: 179-199.
- Fava M. New Approachs to the treatment of refractory depression. *J Clin Psychiatry* 2000; 61 (supp 1):26-32.
- Fava M, Augmentation and Combination strategies in treatment resistant depression . *Journal Clinical Psichyaty* 2001; 62 (supp18).
- Fava M, Rush J, Madhukar H, et al. Background and rationales for the sequenced treatment alternatives to relieve depression (STARD\*D) Study. *The Psychiatric Clinics North America* 2003; 26: 457-94.
- Feighner JP. Mechanism of Action of Antidepressant Medications. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 (suppl 4): 4-11.
- Freedman SJ, Rosenbaum JF. How often do psychiatrists raise the dose when ISRS do not work? In: *New Research Program and Abstracts of the 152nd Annual Meeting of the American Psychiatric Association*. May 15 22,1999;Washington DC. Abstract NR128:97.
- Fredman S., Fava M, Kienke, A, White C, Nieremberg A, Rosenbaum J. Partial response, non response, and relapse with selective serotonin

reuptake inhibitors in major depression: a survey of current "next-step" practices. *Journal Clinical Psychiatry* 2000; 404-407.

- Frye M, Ketter T, Leverich G, Huggins t, Lantz C, Denicoff K, Post R. The increasing use of Polypharmacotherapy for Refractory Mood Disorders: 22 Years of Study. *Journal Clinical Psychiatry* 2000; 61: 9-15.
- Gander DR. Treatment of depressive illnesses with combined antidepressants. *Lancet* 1965; ii, 107.
- Gerner RM et al. Cerebrospinal fluid neurochemistry in depressed, mania, and schizophrenic patients, compared normal controls. *Am J Psychiatry* 1984; 141: 1.530-1.547.
- Gibert-Rahola J, Tejedor Real P, Micó JA. Inhibidores del Catabolismo de las encefalinas: una nueva perspectiva en el tratamiento de los trastornos afectivos. *Psiquiatría Biol* 1995; 2:13-23.
- Gilbert D. A., Kenneth MBA, Altshuler M.D, Rago W.et al. Texas Medication Algorithm Project: Definitions, Rationale, and Methods to Develop Medication Algorithms. *Journal Clinical Psychiatry* 1998; 59: 7 345-351.
- Gitlin MJ, Weiner H, Faibanks L et al. Failure of T3 to potentiate tricyclic antidepressant response. *J Affect Disord* 1987; 13: 267-272.
- Goldberg SC. , Tilley DH, Friedel Ro. Et al. A Survey of Psychiatrist' practices related to the use of tricyclic antidepressants. *Hospital Community Psychiatry* 1986; 37:1247-1251.
- Golden RN, James SP, Sherer MA, Rudorfer MV, Sack DA, Potter WZ. Psychoses associated with bupropion treatment. *Am J Psychiatry* 1985; 142:1459-1462.
- Goldstein MG. Bupropion sustained release and smoking cessation. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 (Suppl4): 66-72.
- Goldstein D.J., Mallinckrodt C. M, Lu Y, and Demitrack. Duloxetine in the treatment of Major Depressive Disorder: A double blind Clinical Trial. *Journal Clinical Psychiatry* 2002; 63: 225-231.

- Gómez JM, Perramon CT. Combined treatment with venlafaxina and tricyclic antidepressants in depressed patients who had partial response to clomipramine or imipramine: initial findings. *J Clin psy* 2000; 61 (4): 285-288.
- Gonul A.S, Akdeniz F, Donat O, Vahip S. Selective serotonin reuptake inhibitors combined with venlafaxine in depressed patients who had partial response to venlafaxine: four cases. *Progress in Neuro-Psychopharmacological and Biological psychiatry* 2003; (27): 889-891.
- Goodwin FK, Prange AJ, Post RM, Muscettola G, Lipton MA. Potentiation of antidepressant effect by triiodothyronine in tricyclic nonresponders. *AM J Psychiatry*. 1982;139: 34-38.
- Graham PM. Combined mianserin and tranylcypromine. *British Journal of Psychiatry* 1988; 153: 415-417.
- Gregor KJ, Riley JA, Downing DK. Concomitant use of Anxiolytics and hypnotics with selective serotonin reuptake inhibitors. *Clinical Therapeutic* 1996;18: 521-527.
- Gregor KJ, Way K, Young CH, James SP. Concomitant use of selective serotonin reuptake inhibitors with other cytochrome P450 2D6 or 3A4 metabolized medications: how often does it really happen?. *Journal Affective Disorders* 1997; 46: 59-67.
- Greden JF. The Burden of Disease for Treatment-Resistant Depression. *Journal Clinical Psychiatry* 2001; 62, sup 16: 26-31.
- Greenblatt D, Von Moltke L, Harmtz JS, Shader R. Drug interactions with Newer Antidepressants: Role of Human Cytochromes P450. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 (suppl 15):19-27.
- Gupta S. Effect of Citalopram on blood desipramine levels. *Primary care Companion J Clin Psychiatry* 2002;2,1: 28.
- Guze SB, Robins E. Suicide and primary affective disorders. *Br J Psychiatry* 1970; 117: 437-438.
- Hamilton MS, Opler L A. Akatisia, suicidality, and fluoxetine. *J Clin Psychiatry*. 1992; 53: 401-406.

- Harking A, Kelly JP, McNamara, 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; 364:123-132.
- Harter, S. H, Wetzel, H, Hammes, E, et al. Inhibition of antidepressant demethylation and hydroxylation by fluvoxamine in depressed patient *Psychopharmacology* 1993; 110: 302-308
- Haykal RF, Akiskal HS. Bupropion as a promising approach to rapid cycling bipolar II patients. *J Clin Psychiatry* 1990; 51: 450-455.
- Heninger GR, Charney DS. Mechanisms of action of antidepressant treatments: implications for the etiology and treatment of depressive disorders. In : Meltzer HY, ed. *Psychopharmacology: The Third Generation of Progress*. New York. Raven Press 1987;535-544.
- Hirschfeld R, Montgomery S, Aguglia E, et al. Partial Response and nonresponse to antidepressant Therapy: Current Approaches and treatment options. *Journal Clinical Psychiatry* 2002; 63, 9: 826-836.
- Horwath E, Johnson J, Klerman GL, et al. Depressive Symptoms as relative and attributable risk factors for first-onset major depression. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 817-823.
- Joffe RT, Singer W, Levitt AJ, et al. A placebo-controlled comparison of lithium and triiodothyronine augmentation of tricyclic antidepressants in unipolar refractory. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50: 387-393.
- Joffe RT, Bakish D. Combined SSRI-Moclobemide treatment of psychiatric illness. *J Clin Psychiatry* 1994; 55:24-25.
- Joffe RT, Levitt AJ. Antidepressant failure: augmentation and substitution. *J Psychiatry and Neuroscience* 1995; 20:7-9.
- Joffe RT, Levitt AJ, Sokolov STH. Augmentation strategies: focus on anxiolytics. *J Clin Psychiatry*. 1996; 57 (suppl 7): 25-31.
- Judd LL, Akiskal hs, Paulus MP. The role and clinical significance of subsyndromal depressive symptoms (SSD) in unipolar major depressive disorder . *J Affect Disord* 1997; 45: 5-18.

- Katona CL, Abou-Saleh MT, Harrison DA, et al. Placebo-controlled trial of lithium augmentation of fluoxetine and lofepramine. *Br J Psychiatry* 1995; 166: 80-86.
- Kelsey JE. Treatment Strategies in achieving remission in major depressive disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2002; 106 (suppl 41) 5:18-23.
- Keller MB, Lavori PW, Mueller TI, Endicott J, Coryell W, Hirschfeld RM, Shea T. Time to recovery, chronicity and levels of psychopathology in major depression: a 5 year prospective follow-up of 431 subjects. *Arch Gen psychiatry* 1992; 51: 8-19.
- Keller MB, Boland RJ. Implications of failing to achieve successful long-term maintenance treatment of recurrent unipolar major depression. *Biol Psychiatry* 1998; 44: 348-360.
- Kennedy SH, McCann Sm, Masellis M, et al. Combining bupropion SR with venlafaxine, paroxetine, or fluoxetine: a preliminary report on pharmacokinetic, therapeutic, and sexual dysfunction effects. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 181-186.
- Kessler RC, Mc Gonagle KA, Nelson CB, et al. Sex and depression in the National Comorbidity Survey, 2: Cohort effects. *J Affect Disord* 1994; 30:15-16.
- Kielholz P. Treatment for therapy resistant depression. *Psychopatology*, 1986;19 suppl 2:194-200.
- Kinkman MS. The Role of Algorithms in the Detection and Treatment of Depression in Primary Care. *J Clin Psychiatry* 2003; 64 (suppl 2):19-23.
- Klysner R, Geisler A. Regulación negativa rápida de los adrenorreceptores Beta Cerebrales con un tratamiento combinado de imipramina y mianserina. En: Amsterdam. Depresión resistente. Barcelona: Ed Jims 1993;119-123.
- König F, Wolfersdorf M. Combination therapy using moclobemide with tricyclic and tetracyclic antidepressants to treat therapy-resistant depression. *Pharmacopsychiatry* 1997; 30: 93-96.

- Koslow SH et al. CSF and urinary biogenic amines and metabolites in depression and mania. *Arch Gen Psychiatry* 1983; 40: 99-110.
- Kotzan J, Maclean R, Wade W, Martin B, Iami H, Tadlock G, Gottlieb M. Prevalence and patterns of Concomitant Use of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Other Antidepressants in a High-Cost Polypharmacy Cohort. *Clinical Therapeutics* 2002; 24,2:237-248.
- Kovacks M, Gatsonis C. Secular trends in age at onset of major depressive disorder in a clinical sample of children. *J Psychiatr Res* 1994; 28: 319-329.
- Kupfer D. Long term treatment of depression. *J Clin Psychiatry* 1991; 52 (5suppl): 28-34.
- Lafont-Lapez, Lauzel JP, Cousin R et al. Étude de la potentialisation de deux antidépresseurs entre eux. *Inform Psychiat* 1986; 62:1145-1158.
- Lauritzen L, Clemmensen L, Klynsner R., Loldrup D, Lunde M, Schaumburg E, Waarst S and Bech P. Combined treatment with imipramine and mianserin. *Pharmacopsychiatry* 1992; 25: 182-186.
- Lam RW, Wan D, Cohen N, Kennedy S. Combining antidepressants for treatment-resistant depression: a review. *J Clin Psychiatry* 2002; 63, 8: 685- 692.
- Lapin JP, Oxenkrug GF. Intensification of the central serotonergic processes as a possible determinant of the thymoleptic effects. *Lancet* 1969; 1: 132-136.
- Levitt AJ, Joffe RT, Kamil R, McIntyre R. Do depressed subjects who have failed both Fluoxetine and a Tricyclic Antidepressant Respond to the combination?. *Journal Clinical Psychiatry* 1999; 60, 9: 613-616.
- Lindgjaerde O, Edlund AH, Gormensen CA, Gottfries CG, Haugstad A, Herman IL, Hollnage P, Makimatilla A, Rasmussen KE, Remvig J and Robak. The effect of lithium carbonate in combination with tricyclic antidepressants in endogenous depression. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1974; 50: 233-242.

- Lopez Muñoz F, Álamo C, Cuenca E. Fármacos antidepresivos. En: Lopez Muñoz F, Alamo C. Historia de la Neuropsicofarmacología. Madrid: Ediciones Eurobook 1998.; 269-303.
- Lozano M, Jimenez D. Tratamiento combinado con antidepresivos heterocíclicos y paroxetina en la depresión resistente. *Psiquiatría Biológica* 1994; 1:126-129.
- Macneman P, Mant A, Mitchell P, Birkett D, Dudley J. Co-prescribing of SSRIs and TCAs in Australia: how often does it occur and Who is doing it?. *British Journal Clinical Pharmacology* 2001; 51 (1): 93-98.
- Mancini C, Van Amerigen M, Farvolden P. Does SSRI augmentation with antidepressants that influence noradrenergic function resolve depression in obsessive-compulsive disorder?. *Journal of Affective Disorders* 2002; (68): 59-65.
- Mandalos GE, Szarek BL. Dose related paranoid reaction associated with fluoxetine. *J Nerv Ment Dis.* 1990; 178:57-58.
- Masand P., Gupta S. Long-term side Effects of Newer generation Antidepressants: SSRI, Venlafaxine, Nefazodone, Bupropion, and Mirtazapine. *Annals of Clinical Psychiatry* 2002; 14,3: 175-182.
- McIntyre, R, Muller A, Mancini D, Silver E. What to do if an initial antidepressant fails? . *Canadian Family Physician* 2003; 49: 449-457.
- Marshall and Liebowitz. Paroxetine/bupropion combination treatment for refractory depression (letter). *Journal Clinical Psychopharmacological* 1996;16: 80-81.
- Martín LM. De la Gándara, Rojo JE, Agüera L, Ros S, Ferre F “¿Cuándo cómo y por qué asociamos antidepresivos?. Póster “Congreso nacional de psiquiatría” de Barcelona 6-8 novembre 2002.
- 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: 355-358.

- Mendez J, Kadia TM, Somayazula RK, El Badawi KI, Cowen DS. Differential Coupling of Serotonin 5HT1A and 5HT1B receptors to activation of ERK2 and inhibition of adenylyl cyclase in transfected CHO Cells. *J Neurochem* 1999; 73:162-168.
- Mischoulon D., Fava M., Rosenbaum J. Strategies for Augmentation of SSRI Treatment: A Survey of an Academic Psychopharmacology Practice. *Harvard Rev Psychiatry* 1999; 6: 322-326.
- Montigny C, Cournoyer G, Morrissette R, et al. Lithium carbonate addition in tricyclic antidepressant-resistant unipolar depression: correlations with the neurobiologic actions of tricyclic antidepressant drugs and lithium ion on the serotonin system. *Arch Gen Psychiatry* 1983; 40: 1327-1334.
- Mucci M. Reboxetine: a Review of antidepressant tolerability. *J Psychopharmacol* 1997; 11: S33-S37.
- Mueller TI, Leon AC, Keller MB, et al. Recurrence after recovery from major depression disorder during 15 years of observational follow-up. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1000-1006.
- Murphy DL, Campbell I, Costa JL. Current status of the indoleamine hypothesis of the affective disorders. En: Lipton MA, Dimascio A, Killiam KF, eds. *Psychopharmacol: a generation of progress*. Nueva York: Raven Press, 1978; 1.235-1.247.
- Murphy DL, Zohar J, Benkelfat C, Pato MT, Pigott TA, Insel TR. Obsessive-compulsive disorder as a 5-HT subsystem-related behavioral disorder. *Br J Psychiatry* 1989; 155 (supp 8): 15-24.
- Murray CJ and Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: global burden of disease Study. *Lancet* 1997; 349: 1498-1504.
- Nelson JC. Overcoming treatment resistance in depression. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 (supp16): 13-19.
- Nelson JC, Mazure CM, Bowers MB JR, Jatlow PL. A preliminary, open study of the combination of fluoxetine and desimpramine for rapid

treatment of Major depression. Arch Gen Psychiatry 1991;48, 4: 303-307

- Nelson JC, Price LH. Lithium or desipramine augmentation of fluoxetine treatment. American journal Psychiatry 1995; 56: 338-343.
- Nelson JC Docherty JP, Henschen GM, Kasper S, Nierenberg A, Ward NG. Algorithms for the treatment of subtypes of unipolar major depression. Psychopharmacol. Bull. 1995; 31: 475-482.
- Nelson CJ. Augmentation Strategies with Serotonergic-Noradrenergic Combinations. Journal Clinical Psychiatry 1998; 59 , sup 5: 65-68.
- Nelson JC. Managing treatment –resistant Major depression. J Clinical Psychiatry 2003; 64 (sup1): 5-12.
- Nelson J.C., Mazure C.M., Jatlow P.I., Bowers M.B., Price L. Combining norepinephrine and serotonin reuptake inhibition mechanisms for treatment of depression: a double-blind, randomized study. Biol Psychiatry 2004; 55: 296-300.
- Nibuya M, Nestler EJ, Duman RS. Chronic antidepressant administration increases the expression of cAMP response element binding protein (CREB) in rat hippocampus. J Neurosci 1996; 16: 2365-2372.
- Nichol M, Stimmel G, Lange. Factors predicting the use of Multiple Psychotropic Medications. Journal Clinical Psychiatry 1995; 56,2: 60-66.
- Nierenberg AA. Treatment Choice after one antidepressant fails: a survey of northeastern Psychiatrists. J Clin Psychiatry 1991; 52:383-385.
- Nierenberg A, De Cecco L. Definitions of Antidepressant Treatment Response, Remission, Nonresponse, Partial Response, and other Relevant outcomes:A focus on treatment-resistant depression. J Clin Psychiatry 2001;62 (sup16): 5-9.
- NIMH/NIH: Consensus development conference statement. Mood disorders: Pharmacological prevention recurrences. Am J Psychiatry 1985: 142: 469-476.

- Novac A. Fluoxetine and Bupropion Treatment of Bipolar Disorder, Type II, Associated with GAD. *J Clin Psychiatry* 1992; 53,2: 67.
- Peselow ED, Filippi AM, Goodnick P, et al. The short and long term efficacy of paroxetine HCL,B: data from a double blind crossover study and from a year long trial vs imipramine and placebo. *Psychopharmacol Bull* 1989; 25:272-276.
- Pincus HA, Tanielian TL, Marcus SC. Prescribing trends in psychotropic medications: primary care, psychiatry, and other medical specialties. *JAMA* 1998; 279: 526-531.
- Poirier MF, Boyer P. Venlafaxine and paroxetine in treatment-resistant depression. Double blind, randomised comparison. *Br J Psychiatry* 1999; 9: 139-143.
- Popli AP, Fuller MA, Jaskiw GE. Sertraline and psychotic symptoms: a case series. *Ann Clin Psychiatry* 1997; 9:15-17.
- Posternak M, Zimmerman. Switching versus augmentation: A prospective, naturalistic comparison in depressed treatment resistant patients. *J Clin Psychiatry* 2001; 62:135-142.
- Prange AJ Jr, Wilson IC, Rabon Am et al. Enhancement of imipramine antidepressant activity by thyroid hormone. *Am J Psychiatry* 1969; 126:457-469.
- Preskorn S., Beber J, Faul JC, Hirschfeld R. *Am J Psychiatry* 1990; 147,4 : 532.
- Preskorn S, Alderman J, Chung M et al . Pharmacokinetics of Desipramine coadministered with Sertraline or Fluoxetine. *J Clin Psychopharmacol* 1994; 14: 2.
- Preskorn S. Reducing the risk of drug-drug interactions: A goal of Rational drug development. *J Clin Psychiatry* 1996;57, suppl1: 3-6 .
- Preskorn SH. Selection of an antidepressant: Mirtazapine. *J Clin Psychiatry* 1997; 58, (suppl 6): 3-8.

- Prien RF, Kupfer DJ, Mansky PA, et al. Drug therapy in the prevention of recurrences in unipolar and bipolar affective disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1984; 41: 1096-1104.
- Reynolds RD. Sertraline-induced anorgasmia treated with intermittent nefazodone and paroxetine. (letter). *J Clin Psychiatry* 1997; 58: 89.
- Richelson Eliot. Pharmacology of Antidepressants. *Mayo Clinic Proceedings*.2001; 76, 5: 511-527.
- Riise IS, Homlm P. Concomitant isocarboxacid/mianserin treatment of major depressive disorder. *Journal affective disorder* 1984; 6: 175-179.
- Rosen RC, Lane RM, Menza M. Effects of SSRI on sexual function: a critical review. *J Clin Psychopharmacol*. 1999; 19: 67-85.
- Roy A, Virkkunen M, Linnoila M. Serotonin in suicide, violence and alcoholism. En: Coccaro EF, Murphy DL, ed. *Serotonin in major psychiatric disorders*. Am Psychiat Press. Washington, DC: American Psychiatric Press, 1990; 187-208.
- Rubio G, San L, López-Muñoz, García P, Álamo. Tratamiento de combinación con reboxetina en pacientes con depresión mayor no respondedores o con respuesta parcial a inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. *Actas Esp Psiquiatr* 2003; 31 (6):315-324.
- Rush AJ, Thase ME. Strategies and tactics in the treatment of chronic depression. *J Clin Psychiatry* 1997; 58:14-22.
- Rush AJ, Crismon ML, Toprac MC, Madhukar H, et al. Consensus Guidelines in the treatment of Major Depressive Disorder. *J Clin Psychiatry* 1998; 59, (Suppl 20): 73-84.
- Rush AJ., Rago W, Crismon ML, Toprac M, et al. Medication Treatment for the Severely and Persistently Mentally ill: The Texas Medication Algorithm Project. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 284-291.
- Rush AJ, Fava M, Wisnewski SR, Labori PW, Trivedi M, Sackeim H et al. Sequenced Treatment alternatives to relieve depression (STAR\*D): Rationale and design. *Controlled Clinical Trials* 2004; 25: 119-142.

- Rush AJ, Crismon M.L, Kashner T.M., Toprac M, Carmody TJ, Trivedi M. Texas Medication Algorithm Project, Phase 3 (TMAP-3): Rationale and Study Design. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 357-369.
- Sackeim H. The Definition and Meaning of Treatment-Resistant Depression. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 (suppl16): 10-17.
- Saiz Ruiz J, Ibañez A, Diaz-Marsá M. Et al. Response and tolerance to venlafaxine in patients with inefficacy to selective serotonin re-uptake inhibitors (abstract). Presented at the 21st Congress of the Collegium International Neuro-psychopharmacologicum (CINP); July 12-16 1998; Glasgow, Scotland.
- Sáiz P, González –Portilla MP, Cocaña I, Bobes J. Epidemiología. En: Bobes F, González Seijo JC, y Sáiz P. Prevención de las conductas suicidas y parasuicidas. Barcelona: Ed Masson 1997;21-23
- Samburanis A, Keppel Hesselink J, Pinder et al. Development of new antidepressants. *J Clin Psychiatry* 1997; 58 (sup 6): 40-53.
- Sapolsky RM. The possibility of neurotoxicity in the hippocampus in major depression: a primer on neuron death. *Biol psychiatry* 2000; 48:755-765.
- Sargent. Combining the antidepressant drugs. *The Lancet* 1963 ii , 634.
- Schamaus M, Kapfhammer HP, Meyr P and HoffP. Combined MAO-inhibitor and tri (tetra)cyclic antidepressant treatment in therapy resistant depression. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry* 1988. 12, 523-532.
- Schatzberg A.F. Efficacy and Tolerability of Duloxetine, a Novel Dual Reuptake Inhibitor, in the Treatment of Major Depressive Disorder. *Journal Clinical Psychiatry* 2003; 64, (suppl 13): 30-37.
- Schildkraut JJ. The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review for supporting evidence. *Am J Psychiat* 1965; 122: 509-522.
- Schopf, Baumann P, Lemarchand T, et al. Treatment of endogenous depressions resistant to tricyclic antidepressants or related drugs by

lithium addition: results of a placebo-controlled double blind study. *Pharmacopsychiatry* 1989; 22: 183-187.

- Schulberg H., Katon W.J., Simon G and Rush AJ. Best Clinical Practice Guidelines for Managing Major Depression in Primary Medical Care. *J Clin Psychiatry* 1999; 60, (suppl7): 19-26.
- Sequenced Treatment and Alternatives to Relieve depression: A Study Funded by the National Institute of Mental Health. About treatment options. Available at: <http://www.edc.gsph.pitt.edu/stard/public/about2.html>. Accessed Dec 30, 2002.
- Seifritz E, Holsboer-Trachsler E, Hemmeter U, et al. Increased trimipramine plasma levels during fluvoxamine co-medication. *European Neuropsychopharmacology* 1994; 4:15-20.
- Seth R., Jennings AL., Bindman J, et al. Combination treatment with noradrenalin and serotonin reuptake inhibitors in resistant depression. *Br. J Psychiatry* 1992; 161: 562-565.
- Shegill SS, Katona C: Pharmacological choices after one antidepressant fails: a survey of UK psychiatrists. *J Affect Disord* 1997; 43:19-25.
- Shelton R. The use of Antidepressants in novel combination therapies. *Journal clinical psychiatry* 2003,64, (supp2): 14-18.
- Shirayama Y, Chen AC, Nakagawa S, et al. Brain derived neurotrophic factor produces antidepressant effects in behavioral models of depression. *J Neurosci.* 2002; 22: 3251-3261.
- Sethna ER. A Study of Refractory Cases of Depressive illness and their Response to Combined Antidepressant Treatment. *Brit. J. Psychiat* 1974; 124: 265-272.
- Smith MA, Makino S, Kvetnansky R, Post RM. Stress alters the expression of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 mRNAs in the hippocampus. *J Neurosci* 15:1768-1777.
- Soler Insa PA, Gascón J. *RTM-II. Trastornos Afectivos. En Recomendaciones terapéuticas en los trastornos mentales.* Barcelona: Ed. Masson 1999.

- Soutullo D, Mc Elroy S, Keck P. Hypomania Associated with Mirtazapine Augmentation of Sertraline. *J Clin Psychiatry* 1998; 59: 6.
- Spier SA. Use of Bupropion with SRIs and Venlafaxine. *Depress Anxiety* 1998; 7:73-75.
- Spina A. The association of imipramine and desimipramine in the treatment of depressions. *Acta Neurol (Napoli)* 1971 jul-Aug; 26 (4) 490-495.
- Stahl SM. *Essential Psychopharmacology*. New York, NY: Cambridge University Press; 1996.
- Stahl SM. Remeron (Mirtazapine): a novel antidepressant that disinhibits serotonin and norepinephrine by alpha-2 antagonism. *Psychiatric Annals* 1997; 27:14-16.
- Stahl SM. Basic Psychopharmacology of Antidepressants, Part 1: Antidepressants have seven distinct Mechanisms of Action. *J Clin Psychiatry* 1998; 59, (suppl 4): 5-14.
- Stein G, Bernadt M. Lithium augmentation therapy in tricyclic-resistant depression: a controlled trial using lithium in low and normal doses. *Br J Psychiatry* 1993; 162: 634-640.
- Steiner W, Fontaine R. Toxic reaction following the combined administration of fluoxetine and L-Tryptophan: Five case reports. *Biol Psychiatry*. 1986; 21: 1067-1071.
- Stern RA, Bachmann DL. Depressive Symptoms following stroke. *AM J Psychiatry* 1991; 148: 351-356.
- Szegedi A, Wetzel H, Leal M, Härter S, Hiemke C. Combination treatment with Clomipramine and Fluvoxamine: Drug Monitoring, safety, and Tolerability data. *J Clin Psychiatry* 1996; 57,6: 257-264.
- Taylor FB, Prather MR. The efficacy of nefazodone augmentation for treatment-resistant depression with anxiety symptoms or anxiety disorder. *Depress Anxiety* 2003; 18, (2):83-88.

- Thase ME, Kupfer DJ, Jarret DB. Treatment of imipramine-resistant recurrent depression ,I: an open clinical trial of adjunctive L-triiodothyronine. *J Clin Psychiatry* 1989; 50:385-388.
- Thase ME. Blomgren SL. Birkett MA et al. Fluoxetine treatment of patients with major depressive disorder who failed initial treatment with sertraline. *J Clin Psychiatry* 1997; 58:16-21.
- Thase EM., Rush J. When at first you don't succeed: sequential strategies for Antidepressant nonresponders. *J Clin Psychiatry* 1997;58 (sup 13):23-29.
- Thase M; Howland R, Friedman E. Treating Antidepressant Nonresponders with Augmentation Strategies: An Overview. *Journal Clinical Psychiatry* 1998; 59 (suppl5): 5-12.
- Thase M, Entsuah R, Rudolph R. Remission rates during treatment with venlafaxine or selective serotonin reuptake inhibitors. *Br Jounal psychiatry* 2001;178: 234-241.
- Thase M. Effectiveness of Antidepressants: Comparative Remission Rates. *J Clin Psychiatry* 2003; 64, suppl2: 3-7.
- Thomas AJ, Ferrier IN, Kalaria NH, Perry RH, Brown A, O' Brien JT. A neuropathological study of vascular factors in late life depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70: 83-87.
- Toprac MG, Rush AJ, Conner TM, et al. The Texas Medication Algorithm Project patient and family education program: a consumer guided initiative. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 477-486.
- Trivedi M H. Using Treatment Algorithms to bring patients to remission. *J Clin Psychiatry* 2003; 64, (suppl 2):8-13.
- Trivedi M H, Rush J, Crismon L, Kashner M, Toprac M, Carmody TJ, et al. Clinical Results for Patients with Major Depressive Disorder in the Texas Medication Algorithm Project. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61: 669-680.
- Urretavizcaya M, Moreno I, Benlloch L, et al. Auditory event-related potentials in 50 melancholic patients: increased N100, N200, and P300

latencies and diminished P300 amplitude. *J Affect Disord* 2003;74, (3): 293-297.

- Vallejo J, Gastó C, Catalán R, et al. Double-blind study of imipramine versus phenelzine in melancholias and dysthymic disorders. *Br J Psychiatry* 1987;151:639-642.
- Vallejo J, Urretavizcaya M. Tratamiento farmacológico de las depresiones resistentes. En: Vallejo J. *Arboles de decisión de psiquiatría*. Barcelona : Editorial Jims 1999.
- Vallejo J, Urretavizcaya M. Tratamiento de las depresiones resistentes.p603- 634. En: Vallejo J. Gastó C. *Trastornos afectivos: ansiedad y depresión*. Barcelona: Masson 2ªed 2000.
- Vallejo J, Rosel P, Arranz B, et al. Loss of the circadian variation of platelet (3H) imipramine binding in delusional compared with non delusional endogenously depressed patients. *J Affect Disord* 2002; 72, 1: 95-101.
- Vandel S, Bertschy G, Bonin B, et al. Tricyclic antidepressants plasma level after fluoxetine addition. *Neuropsychobiology* 1992; 25:202-207
- Vaughan D.A. *Am J Psychiatry* 1988 ;145,11:1478.
- Vetulani J, Sulser F. Action of various antidepressant treatments reduces reactivity of noradrenergic cAMP-generating system in limbic forebrain. *Nature*. 1975; 257:495-496.
- Weilburg Jb, Rosenbaum JF, Biederman J, et al. Fluoxetine added to non MAOI Antidepressants converts non-responders to responders: a preliminary report. *J Clin Psychiatry* 1989; 50: 447-449.
- Weilburg J, Rosenbaum J, Meltzer S, Shustari J. Tricyclic Augmentation of Fluoxetine. *Annals of Clinical Psychiatry* 1991, 3: 209-213.
- Seth R., Jennings AL., Bindman J, et al. Combination treatment with noradrenalin and serotonin reuptake inhibitors in resistant depression. *Br. J Psychiatry* 1992; 161:562-565.
- Westermeyer. Fluoxetine –induced Tricyclic Toxicity: Extent and duration. *J Clin Pharmacol* 1991; 31:388-392.

- Wheatley DP, Van Moffaert, Timmerman L, et al. Mirtazapine: efficacy and tolerability in comparison with fluoxetine in patients with moderate to severe major depressive disorder. *Journal of Clinical Psychiatry* 1998; 59:306-13.
- Zajecka JM, Jeffries H, Fawcett J. The efficacy of fluoxetine combined with a heterocyclic antidepressant in treatment-resistant depression: a retrospective analysis. *J Clin Psychiatry* 1995; 56:338-343.
- Zedkova L, Coupland NJ. Hypertension during coprescription of mirtazapine and low dose amitriptyline. *Can J Psychiatry* 1998; 43: 858-859.

## ANEXO I

### ANÁLISIS ESTADÍSTICO VARIABLES CUANTITATIVAS CONTINUAS, VARIABLES CUALITATIVAS, Y VARIABLES BINARIAS.

#### 1-Variables cuantitativas continuas

Se analizan las variables cuantitativas continuas: edad, edad de aparición, resultado del test de Hamilton.

a) Se aplica la prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov:

-Individuos que no toman combinación de antidepresivos

		<b>Edad</b>	<b>Edad de aparición de los primeros síntomas</b>	<b>Resultado del test Hamilton</b>
<b>N</b>		2778	1656	2786
<b>Parámetros normales</b>	Media	47,33	37,22	22,66
	Desviación típica	14,52	14,51	5,92
<b>Diferencias más extremas</b>	Absoluta	,042	,066	,058
	Positiva	,042	,066	,058
	Negativa	-,023	-,036	-,028
<b>Z de Kolmogorov-Smirnov</b>		2,224	2,696	3,079
<b>Sig. asintót. (bilateral)</b>		,000	,000	,000

De ninguna de las variables se puede concluir que sigue una distribución normal

-Individuos que toman combinación de antidepresivos

		<b>Edad</b>	<b>Edad de aparición de los primeros síntomas</b>	<b>Resultado del test Hamilton</b>
<b>N</b>		64	53	64
<b>Parámetros normales</b>	Media	53,69	40,91	22,34
	Desviación típica	12,20	14,76	5,52
<b>Diferencias más extremas</b>	Absoluta	,101	,082	,085
	Positiva	,078	,082	,085
	Negativa	-,101	-,079	-,058
<b>Z de Kolmogorov-Smirnov</b>		,810	,597	,682
<b>Sig. asintót. (bilateral)</b>		,528	,868	,741

De las tres variables , en la muestra de pacientes con combinaciones, sí se puede concluir que sigue una distribución normal.

En cualquier caso, al no verificarse normalidad utilizaremos la prueba de Mann-Whitney (que realmente es la prueba de Kruskal-Wallis aplicada a la comparación de 2 grupos) . Se presentan las dos pruebas no paramétricas, Kruskal-Wallis, y Mann-Whitney.

b) Se aplica la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis

	<b>COMBI</b>	N	Rango promedio
<b>Edad</b>	No	2778	1412,60
	Sí	64	1807,82
	Total	2842	
<b>Edad de aparición de los primeros síntomas</b>	No	1656	850,86
	Sí	53	984,42
	Total	1709	
<b>Resultado del test</b>	No	2786	1426,17
	Sí	64	1396,37
	<b>Total</b>	2850	

	<b>Edad</b>	<b>Edad de aparición de los primeros síntomas</b>	<b>Resultado del test</b>
Chi-cuadrado	14,519	3,764	,082
Gl	1	1	1
Sig. asintót.	,000	,052	,774

c) Se aplica la prueba de Mann-Witney

	COMBINACIÓN	N	Rango promedio	Suma de rangos
<b>Edad</b>	<b>NO</b>	2778	1412,60	3924202,50
	<b>SI</b>	64	1807,82	115700,50
	<b>Total</b>	2842		
<b>Edad de aparición de los primeros síntomas</b>	<b>NO</b>	1656	850,86	1409021,00
	<b>SI</b>	53	984,42	52174,00
	<b>Total</b>	1709		
<b>Resultado del test Hamilton</b>	<b>NO</b>	2786	1426,17	3973307,25
	<b>SI</b>	64	1396,37	89367,50
	<b>Total</b>	2850		

	Edad	Edad de aparición de los primeros síntomas	Resultado del test Hamilton
<b>U de Mann-Whitney</b>	64171,500	37025,000	87287,500
<b>W de Wilcoxon</b>	3924202,500	1409021,000	89367,500
<b>Z</b>	-3,810	-1,940	-,287
<b>Sig. asintót. (bilateral)</b>	,000	,052	,774

Así pues en estas tres variables, se detectan resultados con diferencias significativas para las variables edad y edad de aparición.

En cambio no hay diferencias en el resultado del test de Hamilton

## 2-VARIABLES CUALITATIVAS:

Las variables cualitativas. sexo, estado civil, duración y nivel de depresión, se comparan estadísticamente.

a) Se aplica prueba de Chi cuadrado de Pearson.

### 2.1.Sexo

		Sexo		Total	
		Hombre	Mujer		
<b>COMBINA</b>	<b>N0</b>	Recuento	887	1887	2774
		Frecuencia esperada	887,5	1886,5	2774,0
	<b>SI</b>	Recuento	21	43	64
		Frecuencia esperada	20,5	43,5	64,0
<b>Total</b>		Recuento	908	1930	2838

	Valor	gl	Sig. asint. (bilateral)
<b>Chi-cuadrado de Pearson</b>	,020	1	,887

No se aprecia relación de ningún tipo entre ambas variables

## 2.2. Estado Civil

(ha sido necesario unir las clases de separados o viudos y hemos ignorado los casos desconocidos)

			<b>Estado civil</b>			<b>Total</b>
			<b>Soltero</b>	<b>Casado</b>	<b>Separado o viudo</b>	
<b>COMBINA</b>	<b>NO</b>	Recuento	278	961	310	1549
		Frecuencia esperada	274,7	966,3	308,0	1549,0
	<b>SI</b>	Recuento	2	24	4	30
		Frecuencia esperada	5,3	18,7	6,0	30,0
<b>Total</b>		Recuento	280	985	314	1579

	Valor	gl	Sig. asint. (bilateral)
<b>Chi-cuadrado de Pearson</b>	4,294	2	,117

Tampoco se detecta relación entre estas dos variables

### 2.3. Duración del episodio

(hemos unido las clases de menos de 2 semanas y entre 2 semanas y 1 mes)

			Duración del episodio actual				Total
			≤1mes	1-6meses	7-12meses	>1 año	
<b>COMBINA</b>	<b>NO</b>	Recuento	718	1320	351	374	2763
		Frecuencia esperada	705,9	1316,0	350,0	391,1	2763,0
	<b>SI</b>	Recuento	4	26	7	26	63
		Frecuencia esperada	16,1	30,0	8,0	8,9	63,0
<b>Total</b>		Recuento	722	1346	358	400	2826

	Valor	gl	Sig. asint. (bilateral)
<b>Chi-cuadrado de Pearson</b>	43,439	3	,000

Estas dos variables si que muestran relación. Entre los pacientes que toman combinación de antidepresivos la duración del episodio es mayor.

#### 2.4. Nivel de gravedad de depresión.

			Nivel de depresión			Total
			Depresión leve	Depresión moderada	Depresión grave	
<b>COMBINA</b>	<b>NO</b>	Recuento	545	1235	1006	2786
		Frecuencia esperada	544,5	1239,5	1002,0	2786,0
	<b>SI</b>	Recuento	12	33	19	64
		Frecuencia esperada	12,5	28,5	23,0	64,0
Total		Recuento	557	1268	1025	2850

	Valor	gl	Sig. asint. (bilateral)
<b>Chi-cuadrado de Pearson</b>	1,474	2	,478

Estas dos variables no muestran relación

### 3-VARIABLES BINARIAS:

Se analizan las variables clínicas episodios previos, intento de suicidio

Se aplica prueba de Chi cuadrado de Pearson.

### 3.1.Episodios depresivos previos

			Episodios depresivos previos		Total
			No	Si	
<b>COMB</b>	<b>NO</b>	Recuento	1426	1370	2796
		Frecuencia esperada	1420,5	1375,5	2796,0
	<b>SI</b>	Recuento	27	37	64
		Frecuencia esperada	32,5	31,5	64,0
<b>Total</b>		Recuento	1453	1407	2860

	Valor	gl	Sig. asint. (bilateral)
<b>Chi-cuadrado de Pearson</b>	1,945	1	,163

No se detecta relacion entre estas variables

### 3.2. Intentos de suicidio

			Intentos de suicidio		Total
			Sin	Con	
<b>COMBINA</b>	<b>NO</b>	Recuento	2558	232	2790
		Frecuencia esperada	2553,3	236,7	2790,0
	<b>SI</b>	Recuento	53	10	63
		Frecuencia esperada	57,7	5,3	63,0
<b>Total</b>		Recuento	2611	242	2853

	Valor	gl	Sig. asint. (bilateral)
<b>Chi-cuadrado de Pearson</b>	4,533	1	,033

Estas dos variables si estan relacionadas

## ANEXO 2

### ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LAS PUNTUACIONES DEL TEST DE HAMILTON

En primer lugar se comprueba la normalidad de las variables:

Se aplica la prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov para una muestra

-MUESTRA SIN COMBINACIÓN

		Hamilton01	Hamilton02	Hamilton03	Hamilton04	Hamilton05	Hamilton06	Hamilton07
N		2790	2788	2789	2786	2773	2771	2785
Parámetros normales	Media	2,58	1,29	1,14	1,49	1,09	1,09	2,37
	Desviación típica	,77	,88	,96	,65	,63	,75	,85
Diferencias más extremas	Absoluta	,243	,226	,217	,361	,308	,221	,253
	Positiva	,240	,193	,217	,217	,308	,221	,253
	Negativa	-,243	-,226	-,154	-,361	-,284	-,215	-,207
Z de Kolmogorov-Smirnov		12,810	11,931	11,485	19,066	16,245	11,628	13,340
Sig. asintót. (bilateral)		,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000

		Hamilton08	Hamilton09	Hamilton10	Hamilton11	Hamilton12	Hamilton13	Hamilton14
N		2786	2788	2786	2788	2786	2788	2777
Parámetros normales	Media	1,06	1,14	2,08	1,86	1,05	1,25	,91
	Desviación típica	,85	,86	,89	,78	,64	,55	,76
Diferencias más extremas	Absoluta	,239	,262	,235	,277	,304	,363	,221
	Positiva	,239	,262	,235	,248	,304	,363	,221
	Negativa	-,190	-,204	-,201	-,277	-,291	-,265	-,213
Z de Kolmogorov-Smirnov		12,624	13,811	12,419	14,609	16,057	19,188	11,671
Sig. asintót. (bilateral)		,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000

		Hamilton15	Hamilton16	Hamilton17	HamiltonTotal	DIF28
N		2785	2785	2786	2786	2291
Parámetros normales	Media	1,30	,31	,70	22,67	12,8944
	Desviación típica	,97	,50	,70	5,91	7,2341
Diferencias más extremas	Absoluta	,200	,441	,282	,059	,052
	Positiva	,200	,441	,282	,059	,052
	Negativa	-,186	-,270	-,226	-,028	-,029
Z de Kolmogorov-Smirnov		10,563	23,283	14,896	3,092	2,502
Sig. asintót. (bilateral)		,000	,000	,000	,000	,000

Para los individuos que no toman combinación no hay ninguna variable que se pueda considerar que siga una distribución normal

#### -MUESTRA CON COMBINACION

		Hamilton01	Hamilton02	Hamilton03	Hamilton04	Hamilton05	Hamilton06	Hamilton07
N		63	63	63	62	63	64	64
Parámetros normales	Media	2,76	1,24	1,11	1,48	1,05	1,08	2,47
	Desviación típica	,93	,91	1,03	,72	,58	,67	,94
Diferencias más extremas	Absoluta	,252	,227	,224	,377	,342	,281	,206
	Positiva	,192	,175	,224	,236	,342	,281	,206
	Negativa	-,252	-,227	-,186	-,377	-,324	-,266	-,198
Z de Kolmogorov-Smirnov		2,000	1,803	1,777	2,966	2,716	2,244	1,650
Sig. asintót. (bilateral)		,001	,003	,004	,000	,000	,000	,009

## CON COMBINACION

		Hamilton01	Hamilton02	Hamilton03	Hamilton04	Hamilton05	Hamilton06	Hamilton07
N		63	63	63	62	63	64	64
Parámetros normales	Media	2,76	1,24	1,11	1,48	1,05	1,08	2,47
	Desviación típica	,93	,91	1,03	,72	,58	,67	,94
Diferencias más extremas	Absoluta	,252	,227	,224	,377	,342	,281	,206
	Positiva	,192	,175	,224	,236	,342	,281	,206
	Negativa	-,252	-,227	-,186	-,377	-,324	-,266	-,198
Z de Kolmogorov-Smirnov		2,000	1,803	1,777	2,966	2,716	2,244	1,650
Sig. asintót. (bilateral)		,001	,003	,004	,000	,000	,000	,009

		Hamilton08	Hamilton09	Hamilton10	Hamilton11	Hamilton12	Hamilton13	Hamilton14
N		64	64	64	64	64	64	64
Parámetros normales	Media	1,14	1,17	2,16	1,89	,89	1,17	1,03
	Desviación típica	,85	,77	,82	,76	,65	,58	,78
Diferencias más extremas	Absoluta	,253	,292	,263	,307	,302	,351	,207
	Positiva	,253	,292	,263	,255	,276	,351	,204
	Negativa	-,200	-,240	-,237	-,307	-,302	-,290	-,207
Z de Kolmogorov-Smirnov		2,024	2,334	2,104	2,459	2,413	2,809	1,652
Sig. asintót. (bilateral)		,001	,000	,000	,000	,000	,000	,008

		Hamilton15	Hamilton16	Hamilton17	HamiltonTotal	DIF28
N		64	64	64	64	51
Parámetros normales	Media	1,25	,19	,41	22,34	11,7255
	Desviación típica	1,02	,39	,58	5,52	7,6422
Diferencias más extremas	Absoluta	,190	,496	,398	,085	,076
	Positiva	,186	,496	,398	,085	,060
	Negativa	-,190	-,317	-,243	-,058	-,076
Z de Kolmogorov-Smirnov		1,520	3,965	3,180	,682	,543
Sig. asintót. (bilateral)		,020	,000	,000	,741	,930

Para los pacientes que toman combinación de fármacos solo el total del Hamilton basal y la diferencia a los 28 días se pueden considerar variables normales.

En cualquier caso se aplicarán pruebas no paramétricas (Kruskal-Wallis)

#### Rangos

	COMB SN	N	Rango promedio
Hamilton01	No	2790	1422,43
	Si	63	1629,45
	Total	2853	
Hamilton02	No	2788	1426,97
	Si	63	1382,86
	Total	2851	
Hamilton03	No	2789	1427,20
	Si	63	1395,40
	Total	2852	
Hamilton04	No	2786	1424,09
	Si	62	1442,79
	Total	2848	
Hamilton05	No	2773	1419,72
	Si	63	1364,74
	Total	2836	
Hamilton06	No	2771	1418,32
	Si	64	1404,30
	Total	2835	
Hamilton07	No	2785	1422,85
	Si	64	1518,39
	Total	2849	
Hamilton08	No	2786	1423,88
	Si	64	1496,14
	Total	2850	
Hamilton09	No	2788	1425,49
	Si	64	1470,66
	Total	2852	
Hamilton10	No	2786	1423,79
	Si	64	1499,92
	Total	2850	
Hamilton11	No	2788	1425,30
	Si	64	1478,64
	Total	2852	
Hamilton12	No	2786	1429,50
	Si	64	1251,41
	Total	2850	
Hamilton13	No	2788	1428,65
	Si	64	1332,83
	Total	2852	
Hamilton14	No	2777	1418,18
	Si	64	1543,58
	Total	2841	
Hamilton15	No	2785	1425,91
	Si	64	1385,27

	Total	2849	
Hamilton16	No	2785	1428,37
	Si	64	1278,34
	Total	2849	
Hamilton17	No	2786	1432,62
	Si	64	1115,40
	Total	2850	
HamiltonTotal	No	2786	1426,19
	Si	64	1395,51
	Total	2850	
DIF28	No	2291	1173,42
	Si	51	1085,45
	Total	2342	

### Estadísticos de contraste

	Hamilton01	Hamilton02	Hamilton03	Hamilton04	Hamilton05	Hamilton06	Hamilton07
Chi-cuadrado	4,540	,197	,101	,041	,360	,021	,973
gl	1	1	1	1	1	1	1
Sig. asintót.	,033	,657	,751	,840	,548	,884	,324

	Hamilton08	Hamilton09	Hamilton10	Hamilton11	Hamilton12	Hamilton13	Hamilton14
Chi-cuadrado	,545	,216	,603	,315	3,795	1,175	1,674
gl	1	1	1	1	1	1	1
Sig. asintót.	,460	,642	,437	,575	,051	,278	,196

	Hamilton15	Hamilton16	Hamilton17	HamiltonTotal	DIF28
Chi-cuadrado	,166	3,367	11,125	,087	,846
gl	1	1	1	1	1
Sig. asintót.	,683	,067	,001	,768	,358

