Optimización *versus* “Switch” temprano en depresión monopolar: Revisión comprensiva acerca de una controversia clínica

Optimization *versus* early Switching in monopolar depression: A comprehensive review of a clinical controversy

Rodrigo Correa Pulido¹ y Rodolfo Philippi Malatesta²

In the current management of monopolar depression, achieving functional recovery as early as possible is a challenge that today's clinicians cannot evade, as the delay in symptom remission predicts a higher number of relapses and increased morbidity and mortality. Knowing how to choose, combine or sequence different psychopharmacological strategies, such as optimization or switching of an antidepressant are frequent questions in everyday clinical practice. This reflective review aims to elucidate when the clinician should optimize or switch an antidepressant treatment in a patient with a monopolar depressive episode that goes to a regular appointment after two to four weeks since the onset of treatment and reports partial response to the initially chosen drug. An adequate analysis of symptomatic domains, having a critical view of contemporary clinical guidelines, and maintaining an active but lucid approach at this early stage of treatment are, in our opinion, fundamental elements for the pursuit of an “ad integrum” recovery.

Key words: Antidepressant optimization, antidepressant switch, clinical guidelines, antidepressant response.

Rev Chil Neuro-Psiquiat 2019; 57 (3): 306-313

Introducción

El riesgo de recaída temprana y recurrencia reportados toda vez que persisten síntomas depresivos residuales ha sido cuantificado en cifras que pueden alcanzar un 76% en el caso de recaída temprana en pacientes con síntomas residuales

versus 25% de probabilidad del mismo desenlace en quienes alcanzaron remisión. Esto resulta evidente en el ejercicio clínico cotidiano, pero ha sido también cuantificado en estudios controlados y naturalísticos¹.

En razón de ello, lograr la remisión sintomática se plantea como un requisito mínimo, apuntando-

Recibido: 23/06/2019

Aceptado: 19/08/2019

Los autores no presentan ningún tipo de conflicto de interés.

¹ Médico Psiquiatra. Fellow en Psicofarmacología y Trastornos del Ánimo UCSD, USA. Jefe Unidad de Salud Mental Clínica Santa María. Docente en Universidad de Santiago, Universidad Mayor y Universidad del Desarrollo.

² Médico Psiquiatra. Magister en Bioética y Filosofía. Director Sociedad Médica PSIFAM, Profesor Universidad Diego Portales sede Sotero del Río.

se a la recuperación funcional como objetivo terapéutico actual en el marco de un manejo moderno de un episodio depresivo mayor. Este proceso se inicia con un correcto diagnóstico, una adecuada selección de los agentes farmacológicos a utilizar, junto a una estrategia de optimización temprana y una secuenciación de opciones terapéutica clínicamente guiadas y con sustento en los estudios disponibles^{2,3}.

En este contexto, los clínicos nos vemos con frecuencia enfrentados a la situación en que un paciente cursando con un episodio depresivo mayor monopolar es controlado entre las semanas dos y cuatro, reportando una respuesta clínica, pero sin alcanzar remisión. Frente a esta encrucijada clínica, nos hemos planteado la necesidad de revisar en la literatura la respuesta para la siguiente pregunta: Dada la necesidad de alcanzar una remisión temprana y recuperación funcional del paciente aquejado de una depresión mayor monopolar y frente a una respuesta inicial parcial: ¿los clínicos debemos optimizar o cambiar el tratamiento antidepresivo inicialmente escogido?

Hay pruebas de calidad limitadas que comparan las estrategias de “switch” *versus* optimización de dosis, lo que supone para los psiquiatras clínicos un desafío práctico en esta etapa del tratamiento antidepresivo. El presente artículo intentará responder esta pregunta tras un análisis comprensivo y no sistemático de la evidencia disponible.

Estrategia de optimización de dosis

Optimizar es un término que en psicofarmacología implica aumentar la dosis inicial de un antidepresivo hasta alcanzar alguna de las siguientes situaciones: a) alcanzar dosis plenas; b) alcanzar dosis que se encuentran en el máximo aprobado o c) alcanzar dosis que generen efectos adversos tales en el paciente que impidan nuevas optimizaciones. Es un dato ya bien conocido que la respuesta a una terapia antidepresiva normalmente precede a la remisión de un episodio depresivo mayor¹, que dicha remisión es a su vez altamente predictiva de una buena recuperación funcional y que esto último genera que las recaídas sean significativamente

menos probables^{1,2}. Sin embargo, los resultados de STAR-D han sido categóricos en demostrar que las tasas de remisión son discretas y caen drásticamente en el tercer y cuarto ensayo secuencial. Esto, utilizando la gran mayoría de las estrategias de aumentación, combinación o “switch”, tras lo cual no se supera nunca el 36,8% de remisión alcanzado en el primer ensayo con un inhibidor selectivo de recaptura de serotonina (ISRS)⁴. Combinaciones de antidepresivos de alta potencia desde un inicio *versus* monoterapia con un ISRS, han demostrado resultados discrepantes respecto de su eficacia en diferentes reportes^{5,6}.

Por otro lado, la mayor parte de la respuesta a un tratamiento con un antidepresivo ISRS se observa generalmente al inicio de este y tan pronto como al término de la primera semana. Así, la respuesta clínica seguirá decreciendo durante las siguientes seis semanas⁷. Es conocido que la optimización logra su mayor efectividad cuando ese incremento de dosis se hace entre la primera y segunda semana de tratamiento. Así, se ha demostrado que la probabilidad de lograr una reducción del 50% en los puntajes del HAM-D en las semanas 1 y 2 de tratamiento con ISRS en comparación con placebo, son nítidamente superiores en este breve espacio de tiempo. Luego, a medida que transcurren las semanas, se observa una disminución gradual de la magnitud de los beneficios incrementales semana a semana, incluso cuando se optimiza dicho fármaco⁷.

La mayoría de las guías clínicas destacan la importancia de lograr una remisión temprana, pero son poco claras en señalar con qué antidepresivo iniciar el tratamiento, y menos aún en dar pautas respecto de qué estrategia seguir en caso de falta de respuesta temprana. A nuestro juicio, una de las principales falencias de las guías clínicas es que no logran subclasificar los distintos tipos de depresión que se observan en la práctica clínica, pensándose a este constructo como “la depresión” en lugar de “las depresiones”. Esta distinción no es trivial, pues en la práctica clínica es el subtipo de depresión y grupos de síntomas predominantes o síntomas “blancos” lo que parece guiar la prescripción de psicofarmacólogos más experimentados.

Desde el punto de vista de una elección clínicamente guiada del primer antidepresivo, los factores a evaluar son por todos conocidos: historial de tratamiento y respuesta individual y familiar, predominio de espectralidad de síntomas, severidad del episodio, preferencia del paciente, perfil de efectos colaterales, seguridad, comorbilidad médica y psiquiátrica y tolerabilidad. Frente a una respuesta parcial pero con buena tolerancia tras 2 a 4 semanas de tratamiento, la federación mundial de sociedades de psiquiatría biológica propone una optimización del primer fármaco a dosis máximas permitidas. De hecho, frente a la persistencia de síntomas en controles posteriores, antes del “switch” recomiendan potenciaciones de otro tipo (uso de antipsicóticos atípicos, litio u otras estrategias) o bien combinar antidepresivos con mecanismos de acción sinérgicos (por ejemplo, añadir mirtazapina)⁸.

Hay ensayos controlados y doble ciego de buena calidad que prueban que optimizar dosis tempranamente es más efectivo que hacer el cambio a otro antidepresivo. Esto está bien recogido en un trabajo de Kudlow donde latamente analiza los estudios de Bosé y Romera, ambos de 2012, que reportan que una aumentación de escitalopram de 10 a 20 mg *versus* el “switch” a duloxetine instalada a 60 mg tempranamente tras dos semanas en pacientes no respondedores, no resultó en diferencias estadísticamente significativa a 8 semanas de seguimiento⁹.

Por otra parte, existen factores clínicos de sentido común que apoyan la optimización *versus* el “switch” frente a una respuesta parcial. Así por ejemplo, al hacer un cambio en la medicación, los pacientes tienen mayor probabilidad de presentar nuevos efectos colaterales, generar suspicacias respecto del tratamiento y posiblemente registrar un retraso terapéutico al iniciar un segundo antidepresivo. Esto último de mayor relevancia toda vez que el segundo fármaco no comparta su acción en al menos algún sistema monoaminérgico común con el antidepresivo inicial.

Lo que es claro en todas las revisiones y estudios, es que una modificación terapéutica temprana es requerida si no se han alcanzado en la segun-

da semana respuestas superiores al 20% respecto de los puntajes recogidos en línea de base. De no diseñarse un ajuste terapéutico, sólo 1 de cada 5 pacientes alcanzará respuesta clínica (más de 50% de recuperación) en la semana ocho de tratamiento. Respecto del momento más apropiado para realizar este ajuste terapéutico, no existe consenso en las investigaciones, pero la mayor parte de la evidencia apunta a que debe ser entre la semana 2 y 4 de tratamiento⁸.

“Switch” o cambio de la terapia antidepresiva

El último dato aportado en la sección anterior es muy relevante, pues nos ilustra respecto de que la falta de mejoría temprana, definida por una reducción sintomática menor a un 20% en una escala estandarizada para depresión en las semanas 2 a 4 de tratamiento, será predictiva de una no-respuesta clínica en la semana 8 de tratamiento⁸. En este caso, la estrategia de optimización podría resultar poco afortunada y el buscar mecanismos de acción diferentes, perfilando mejor al paciente o buscando efectos colaterales más tolerables sería un modo razonable de proceder.

Es conceptualmente importante definir que realizar un “switch” significa cambiar por otro antidepresivo de la misma o diferente clase el fármaco que se utilizó en primera línea. Si bien no existen datos robustos respecto de que el uso de un segundo fármaco de la misma clase del que no obtuvo mejoría temprana, se asocie a peores resultados *versus* cambiar a un fármaco de una clase diferente, la mayoría de los “switch” que realizan psicofarmacólogos expertos son hacia moléculas de distinta clase que posibiliten el reclutamiento de un mayor número de monoaminas.

El grupo liderado por Haro et al., tratando de responder la pregunta: ¿en qué pacientes sería más beneficioso realizar un “switch”? llevaron a cabo entre el 2011 y el 2015 el estudio “PERFORM”, de seguimiento observacional, en 5 países de Europa y con un reclutamiento de 1.402 pacientes. El objetivo fue comprender mejor el curso de un episodio

depresivo y su impacto en el funcionamiento de un paciente en un seguimiento a 2 años. Además, se buscó conocer el perfil clínico del paciente en que se indica un “switch” de antidepresivo *versus* el grupo de pacientes que mantienen el mismo antidepresivo seleccionado en primera línea. La muestra fue dividida en 910 pacientes que estaban iniciando un antidepresivo (78,7%) y 247 pacientes que estaban realizando un “switch” (21,3%).

El perfil de los pacientes en que se realizaba un “switch” se puede observar en la Tabla 1 y difiere en múltiples características respecto del grupo que estaba iniciando y mantuvo un mismo antidepresivo. Los pacientes con mayor severidad de síntomas, presencia de ansiedad, síntomas dolorosos, efectos colaterales con el primer fármaco, alteraciones en la calidad de vida, mayor edad, viudez o divorciados fueron cambiados a otro antidepresivo con mayor probabilidad¹⁰. El centro de la discusión se enfoca entonces en que las cohortes de pacientes que requerirán un cambio de antidepresivo tendrán características clínicas diferenciales respecto de quienes responderán a un primer ensayo farmacológico. El estudio de Haro corrobora que conceptualmente debemos pensar en “las depresiones” como un grupo de entidades con distinciones sintomáticas y de respuesta a tratamiento.

Cuando se analizaron las principales causas para “switch”, estas fueron: falta de eficacia (77,3%), efectos adversos de fármacos (9,3%), decisión del paciente (6,9%) y falta de “compliance” (3,2%)¹⁰. Conclusiones similares obtuvo en 2012 el grupo de Saragoussi, quienes reportaron que un 72% de los cambios de antidepresivos sucedieron dentro de los primeros tres meses de tratamiento y afectaron especialmente a aquellos pacientes más graves (depresiones previas, comorbilidad psiquiátrica o síntomas de ansiedad prominentes)¹¹.

En un interesante estudio japonés randomizado controlado y doble ciego denominado “SUN-D” se reclutaron 2.013 pacientes en 48 hospitales entre los años 2010 y 2015. La metodología consistió en una randomización doble. Así, los pacientes fueron divididos en cuatro brazos de estudio. El primer brazo consistió en iniciar y mantener a los pacientes con sertralina 50 mg al día (n = 970). En el segundo brazo de estudio, un grupo de pacientes se tituló rápidamente a sertralina 100 mg al día (optimización) (n = 1.041). La segunda randomización consistió en los brazos 3 y 4 del estudio. En el tercer brazo se realizó un “switch” a mirtazapina en dosis de 7,5 a 45 mg al día (n = 259) y en el cuarto brazo se realizó una combinación con mirtazapina en dosis de 7,5 a 45 mg al día (n = 286). Esta segunda randomización fue hecha a las tres

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes en que se realizaba un “switch” de antidepresivos. Haro et al.¹⁰

Variable	Switch	Primer intento de antidepresivo
Severidad de síntomas depresivos	Mayor	Menor
Ansiedad	Mayor	Menor
Alteración de calidad de vida	Mayor	Menor
Alteración de funcionalidad global	Mayor	Menor
Probabilidad de presentar dolor crónico	Mayor	Menor
Efectos colaterales con el primer fármaco	Mayor	Menor
Uso previo de recursos en salud	Mayor	Menor
Educación formal	Menor	Mayor
Efecto adverso a fármacos en primera línea	Mayor	Menor
Edad	Mayor	Menor
Probabilidad de ser viudo(a), divorciado(a)/separado(a)	Mayor	Menor

semanas de tratamiento en quienes no habían alcanzado remisión, acordándose una evaluación de resultados a las 9 semanas de seguimiento¹².

El resultado de este estudio es interesante, pues demuestra que no hubo diferencias significativas entre las semanas 3 y 9 en puntajes del cuestionario de salud del paciente (Patient Health Questionnaire, PHQ-9) y el inventario de depresión de Beck (Beck's Depression Inventory, BDI) al comparar ambas dosis de sertralina en la primera randomización que metodológicamente simula una estrategia de optimización de dosis. Esto es concordante con al menos dos estudios randomizados controlados que informan la no ventaja de optimizar dosis con sertralina. El primero optimizó de 50 mg a 150 mg tras no lograrse respuesta en la semana tres de tratamiento¹³. El segundo informó la no ventaja al optimizar sertralina de 100 a 200 mg tras seis semanas de tratamiento¹⁴. Del mismo modo, una revisión sistemática publicada en 2005 demostró a través de evidencia directa que la utilización de ISRS en dosis altas no se asociaba a un aumento en la eficacia del tratamiento¹⁵.

Los resultados obtenidos en la segunda randomización fueron expresados en número necesario para tratar (NNT) e informan que para el “switch” a mirtazapina el NNT para respuesta es de 12,2 y para remisión de 11,9. La combinación obtuvo resultados aún mejores, con un NNT para respuesta de 11 y para remisión de 8,1. Tras esta segunda randomización se observó un leve aumento de efectos colaterales con un abandono de tratamiento que osciló entre 6 a 8%. Estos hallazgos hacen concluir al autor que las estrategias de “switch” y combinación son superiores en obtener respuesta y remisión *versus* la optimización temprana de dosis con sertralina.

La falacia tras la aparente certidumbre de las guías clínicas

Una de las tendencias contemporáneas más frecuentes en psiquiatría es realizar decisiones clínicas basadas en las recomendaciones de diferentes guías internacionales. Probablemente la principal

razón por la que esto ocurre, es debido a que para muchos profesionales en salud mental este tipo de documento representa el más alto estándar de evidencia disponible, libre de sesgos y con una información coherente y útil para la praxis clínica diaria. Sin embargo, en un excelente reporte realizado por MacQueen y et al. en 2017, se analizan sistemáticamente las 21 guías clínicas de mejor estándar a nivel mundial referidas a depresión mayor. Esto, con el propósito de conocer la calidad de la información contenida y evaluar críticamente las recomendaciones realizadas en caso de fracasar un primer ensayo con antidepresivo¹⁶. Para esto se utilizó una herramienta conocida como “AGREE II”, especialmente diseñada para cuantificar la calidad de una guía clínica en los siguientes siete dominios: 1) ámbito y propósito; 2) involucramiento de grupos de interés; 3) rigurosidad en el desarrollo de la guía; 4) claridad en la presentación; 5) aplicabilidad; 6) independencia editorial y 7) evaluación general. Un hallazgo relevante de este reporte es que la gran mayoría de las 21 guías analizadas, presentaban índices menos robustos en el AGREE II en los ítems: involucramiento de grupos de interés, rigurosidad en el desarrollo de la guía e independencia editorial. Por otra parte, sólo 8 guías definen “respuesta” como una reducción del 50% de síntomas depresivos y “respuesta parcial” como reducción de 25-50% de síntomas depresivos. De estas 8 guías, sólo 3 sugieren tratamientos diferentes para aquellos con una respuesta parcial *versus* aquellos sin respuesta a un primer ensayo farmacológico. Así, las demás 13 guías no proveen de ninguna definición operacional de respuesta inadecuada. Como dato de interés adicional, se reporta que sólo la guía neozelandesa fue realizada con el “ámbito y propósito” de ser utilizada por psiquiatras, las restantes 20 guías fueron diseñadas pensando en médicos no especialistas en salud mental.

Por último y de gran importancia, es el hecho de que ninguna de las 21 guías clínicas hace referencia a qué tipo de antidepresivo se usó en primera línea cuando se realiza una recomendación en segunda línea. Un ejemplo claro de esto son las guías CANMAT, que realizan recomendaciones

en 2ª y 3ª línea, pero estas son muy amplias, planteándose diversas estrategias tanto de combinación como de aumentación. Entonces, las 21 guías clínicas diseñadas para depresión y analizadas en este reporte no responden con nitidez a la pregunta: ¿cuál es la mejor alternativa en segunda línea cuando se presenta respuesta parcial o falta de respuesta tras un primer ensayo de antidepressivo?

Por último, una de las ideas más difundidas por este tipo de guías es el uso de antidepressivos ISRS como primera línea terapéutica en depresión mayor. Los deficientes resultados de calidad de estas guías, la frecuente falta de una definición operacional de “respuesta” *versus* “respuesta parcial” *versus* “no respuesta”, así como la falta de recomendaciones precisas en segunda línea, obligan a replantearse críticamente la idea de utilizar sistemáticamente un antidepressivo ISRS en primera línea. Tal vez la forma clínicamente más lúcida para lidiar con este tipo de dogmatismo, es la idea de buscar y tratar dirigidamente lo que se conoce como “síntomas blancos” o grupos sintomáticos predominantes en la clínica de cada paciente y luego, de acuerdo a estos, elegir un primer antidepressivo a utilizar¹⁷.

Discusiones

Perfilar correctamente al paciente desde la primera consulta para lograr así una mejoría y remisión tempranas, así como una recuperación funcional, es un imperativo contemporáneo en el manejo del paciente depresivo. En ese sentido, el análisis no sistemático de la literatura conduce naturalmente a cuestionarse la idea más bien dogmática y arraigada de iniciar el tratamiento siempre con un ISRS.

La evidencia presentada permite deducir que frente a una respuesta que se encuentre entre el 20% al 50% en un primer control tras el inicio de un antidepressivo, la optimización temprana tiene buenos resultados con un riesgo bajo de efectos adversos. Por otra parte, un “switch” tendrá sentido clínico cuando no se alcancen mejorías tempranas superiores al 20% de reducción sintomática respecto de la línea de base. En estos casos habrá

que considerar idealmente una nueva clase de antidepressivo, diferente a la que se utilizó en primera instancia y seleccionar una molécula con el mejor perfil de efectos colaterales, de acuerdo a los síntomas blancos pesquisados.

Con respecto a la eficacia de la optimización temprana, resulta muy distinto dependiendo de cuál es el tratamiento antidepressivo escogido en primera línea. La evidencia disponible reporta que la eficacia al optimizar tempranamente un ISRS cuando no hay una repuesta superior al 20% dentro de las tres primeras semanas es escasa. Esto es concordante con que el aumento de dosis no recluta nuevos sistemas monoaminérgicos y eventualmente podría profundizar efectos colaterales en receptores 5HT1A. Por contraparte, optimizar un antidepressivo dual como venlafaxina agrega mecanismos de acción distintos a medida que las dosis se van aumentando, logrando reclutar así más sistemas monoaminérgicos, lo que redundaría en una mayor probabilidad de remisión temprana. Este efecto de optimización también es observable con antidepressivos tricíclicos e inhibidores de mono-amino-oxidasa (IMAO), pero en estos casos las ventanas terapéuticas antes de producir efectos colaterales que generen discontinuación deben ser seriamente consideradas. La irrupción de fármacos de diseño como el antidepressivo multimodal vortioxetina o el agonista e inhibidor parcial de recaptura de serotonina vilazodona (conocido en la nomenclatura como SPARI: “serotonin partial agonist reuptake inhibitor”), y en los que se ha demostrado una linealidad dosis/respuesta, abren nuevas e interesantes rutas en la búsqueda de una remisión temprana y recuperación funcional.

Conclusiones

La optimización temprana ha demostrado ser una estrategia eficaz para lograr remisión pronta y recuperación funcional, lo cual es a su vez un robusto predictor de ausencia de recaídas precoces y recurrencia. En la elección del primer fármaco a utilizar, la seguridad y un bajo perfil de efectos colaterales es fundamental para evitar abandonos de tratamientos y, por lo tanto, futuras recaídas.

La optimización temprana, tras dos a tres semanas del inicio de tratamiento, en pacientes respondedores iniciales que no remitieron es la primera estrategia a utilizar. Esperar seis a ocho semanas por el “efecto completo” sin ajustar dosis, puede considerarse hoy en día un anacronismo inaceptable, toda vez que retrasa importantemente la remisión y recuperación funcional del paciente.

El “switch” o combinación en la segunda o tercera semana de tratamiento es recomendable si hay menos de 20% de mejoría respecto de línea de base, o si en la cuarta semana, habiendo realizado una optimización, no existiese una respuesta clínica (50% de mejoría respecto de línea de base).

El correcto perfilamiento del paciente y una elección en primera línea basada en el concepto de síntoma blanco, optando así a diferentes mecanismos de acción como: efecto multimodal, efecto serotoninérgico y noradrenérgico específico (NaSSA), mecanismo de acción dual (SNRI) o el uso de un antidepresivo SPARI, lograrán muy probablemente remisiones más tempranas respecto del uso dogmático de un ISRS. Esto, dado la alta heterogeneidad en la expresión clínica del grupo de las depresiones. Por último, vigilar el perfil de efectos colaterales y la comorbilidad en estos fármacos resultará fundamental para mejorar la adherencia, factor fundamental para la recuperación funcional.

Resumen

Lograr la recuperación funcional lo más tempranamente posible en el tratamiento de una depresión monopolar es un desafío que los clínicos de hoy no pueden eludir, pues el retardo en conseguir la remisión sintomática predice mayor número de recaídas y mayor morbimortalidad. Saber cómo escoger, combinar o secuenciar las diferentes estrategias psicofarmacológicas disponibles, como lo son la optimización y el cambio de un antidepresivo son preguntas frecuentes en la práctica cotidiana. Esta revisión comprensiva pretende dilucidar cuándo un clínico deberá optimizar o cambiar un tratamiento antidepresivo en un paciente con un episodio depresivo monopolar que acude a control a las dos a cuatro semanas desde el inicio de su tratamiento, reportando una respuesta parcial al fármaco inicialmente elegido. Analizar adecuadamente los dominios sintomáticos presentes, tener una visión crítica de las guías clínicas imperantes hoy en día y ser enérgico, pero lúcido en esta etapa temprana del tratamiento son, a nuestro juicio, elementos fundamentales para conseguir una recuperación “ad integrum” de nuestros pacientes.

Palabras clave: Optimización antidepresivos, switch antidepresivos, guías clínicas, respuesta antidepresiva.

Referencias bibliográficas

1. Paykel ES, Ramana R, Cooper Z, Hayhurst H, Kerr J, Barocka A. Residual symptoms after partial remission: an important outcome in depression. *Psychol Med* 1995; 25 (6): 1171-80.
2. Oluboka OJ, Katzman MA, Habert J, McIntosh D, MacQueen GM, Milev RV, et al. Functional recovery in major depressive disorder: providing early optimal treatment for the individual patient. *Int J Neuropsychopharmacology* 2017; 1-17.
3. Dold M, Kautzky A, Bartova L, Rabl U, Souery D, Mendlewicz J, et al. Pharmacological treatment strategies in unipolar depression in European tertiary psychiatric treatment centers - A pharmacoepidemiological cross-sectional multicenter study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2016; 26 (12): 1960-71.

4. Rush AJ. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatments steps: A STAR*D report. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 1905-17.
5. Rush AJ. Combining medications to enhance depression outcomes (CO-MED): Acute and long-term outcomes of a single-blind randomized study. *Am J Psychiatry* 2011; 168: 689-701.
6. Blier P. Combination of antidepressant medications from treatment initiation for major depressive disorder: A double-blind randomized study. *Am J Psychiatry* 2010; 167: 281-8.
7. Taylor MJ. Early onset of selective serotonin reuptake inhibitor antidepressant action: systematic review and meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63 (11): 1217-23.
8. Bauer M, Pfennig A, Severus E, Whybrow PC, Angst J, Möller HJ. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders, part 1: update 2013 on the acute and continuation treatment of unipolar depressive disorders. *World J Biol Psychiatry* 2013; 14 (5): 334-85.
9. Kudlow PA, McIntyre RS, Lam RW. Early switching strategies in antidepressant non-responders: current evidence and future research directions. *CNS Drugs* 2014; 28 (7): 601-9.
10. Haro JM, Lamy FX, Jönsson B, Knapp M, Brignone M, Caillou H, et al. Characteristics of patients with depression initiating or switching antidepressant treatment: baseline analyses of the PERFORM cohort study. *BMC Psychiatry* 2018; 18: 80.
11. Saragoussi D, Chollet J, Bineau S, Chalem Y, Milea D. Antidepressant switching patterns in the treatment of major depressive disorder: A General Practice Research Database (GPRD) study. *Int J Clin Pract* 2012; 66 (11): 1079-87.
12. Kato T, Furukawa TA, Mantani A, Kurata K, Kubouchi H, Hirota S, et al. Optimising first- and second-line treatment strategies for untreated major depressive disorder - the SUN-D study: a pragmatic, multi-centre, assessor-blinded randomised controlled trial. *BMC Med* 2018; 16 (1): 103.
13. Schweizer E, Rynn M, Mandos LA, Demartinis N, García-España F, Rickels K. The antidepressant effect of sertraline is not enhanced by dose titration: results from an outpatient clinical trial. *Int Clin Psychopharmacol* 2001; 16 (3): 137-43.
14. Licht RW, Qvitzau S. Treatment strategies in patients with major depression not responding to first-line sertraline treatment. A randomised study of extended duration of treatment, dose increase or mianserin augmentation. *Psychopharmacology (Berl)* 2002; 161 (2): 143-51.
15. Adli M, Baethge C, Heinz A, Langlitz N, Bauer M. Is dose escalation of antidepressants a rational strategy after a medium-dose treatment has failed? A systematic review. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2005; 255 (6): 387-400.
16. MacQueen G, Santaguida P, Keshavarz H, Jaworska N, Levine M, Beyene J, et al. Systematic Review of Clinical Practice Guidelines for Failed Antidepressant Treatment Response in Major Depressive Disorder, Dysthymia, and Subthreshold Depression in Adults. *Can J Psychiatry* 2017; 62 (1): 11-23.
17. Stahl SM, Zhang L, Damatarca C, Grady M. Brain circuits determine destiny in depression: a novel approach to the psychopharmacology of wakefulness, fatigue, and executive dysfunction in major depressive disorder. [Review]. *J Clin Psychiatry* 2003; 64 (14): 6-17.

Correspondencia:

Rodrigo Correa Pulido

E-mail: rcorreap@gmail.com

Rodolfo Philippi Malatesta

E-mail: rphilippimalatesta@gmail.com