

Gemma García-Parés<sup>1</sup>  
Josefina Pérez-Blanco<sup>2</sup>  
Manel Sánchez-Pérez<sup>3</sup>  
Carlos Roncero<sup>4, 5</sup>  
Facund Forá<sup>6</sup>  
Verónica Galvez Ortiz<sup>7</sup>  
Narcís Cardoner-Álvarez<sup>7</sup>  
Jose M. Crespo-Blanco<sup>7</sup>  
Víctor Navarro-Odrizola<sup>8</sup>  
Grupo EUCB\*

# Papel de bupropión en el tratamiento de la depresión resistente. Manejo de bupropión en combinación

<sup>1</sup>Programa Clínico Depresión  
Servicio de Psiquiatría

<sup>2</sup>Instituto Clínico de Neurociencias  
Hospital Clínic de Barcelona

<sup>3</sup>Unitat de Psiquiatria Geriàtrica  
Sagrat Cor, Serveis de Salut Mental  
Martorell. Barcelona

<sup>4</sup>Servicio de Psiquiatría-CAS Vall d'Hebron  
Hospital Universitario Vall d'Hebron  
Agencia de Salud Pública de Barcelona (ASPB)

<sup>5</sup>Departamento de Psiquiatría  
Universidad Autónoma de Barcelona

<sup>6</sup>Psiquiatra  
Centro Médico Teknon

<sup>7</sup>Servicio de Psiquiatría  
Hospital Universitari de Bellvitge-IDIBELL  
CIBERSAM

<sup>8</sup>Programa Clínico Depresión  
Servicio de Psiquiatría  
Instituto Clínico de Neurociencias  
Hospital Clínic de Barcelona

Una de las estrategias de tratamiento para la depresión resistente consiste en combinar fármacos antidepresivos. La combinación con bupropión ofrece ventajas sobre otras posibles combinaciones. Se revisa la literatura al respecto y otras posibles indicaciones de combinación.

## DEPRESIÓN RESISTENTE

### Introducción

El concepto de depresión resistente (DR) nace a finales de los años 60, una vez completados los ensayos de eficacia para la imipramina y tricíclicos derivados. Desde entonces se han formulado distintas definiciones, unas poco específicas –respuesta insuficiente a un tratamiento antidepresivo adecuado– otras más operativas –no respuesta a dos ensayos adecuados con antidepresivos de distinta familia– ; ésta se puede concretar como: "depresión primaria que no responde a 300 mg de imipramina o antidepresivos equivalentes, ni a IMAO, con un tiempo mínimo de espera de respuesta de 6 semanas y siempre que se asegure el cumplimiento terapéutico".

Thase y Rush sugieren la estratificación de la resistencia en 5 niveles, un primer nivel sería la no respuesta a

un ensayo adecuado con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina (ISRN), un segundo nivel sería el nivel 1 más no respuesta a un antidepresivo de otra familia, el nivel 3 sería el nivel 2 más no respuesta a un antidepresivo tricíclico (ADT), el nivel 4 sería el nivel 3 más no respuesta a inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOs) y finalmente el nivel 5 sería el nivel 4 más la no respuesta a electroconvulsivoterapia (TEC). Esta definición de Thase no obstante, cuenta con la desventaja de no distinguir entre respuesta parcial y completa y no considera las posibilidades de estrategias de potenciación y combinación<sup>1-3</sup>.

La importancia de conocer qué es y qué hacer ante una DR se sustenta en el hecho de que un 30–40% de los pacientes no responden al primer tratamiento, y un 5–10% no responderán a estrategias terapéuticas más agresivas.

Cuando nos encontramos ante una depresión resistente, el primer paso consiste en comprobar que no nos hayamos equivocado de diagnóstico o que existan otras causas externas que estén influyendo en el hecho de que sea resistente (comorbilidad, fármacos). Tampoco debemos olvidar comprobar que tanto la dosis como la duración del tratamiento son adecuadas y, siempre que sea posible, determinar unos niveles plasmáticos del fármaco, pues éstos pueden ser menores de los esperados (p. ej. metabolizador rápido, inducción enzimática) o hasta inexistentes (recordemos que no es despreciable el porcentaje de pacientes que incumplen el tratamiento).

Comprobado eso, contamos con 4 tipos de estrategias de actuación, y la elección de una u otra dependerá de diversos factores, como si ha habido o no respuesta a la primera estrategia, o cuál es la sintomatología predominante en el cuadro.

\* Francisca Almansa, Carmen Barral, Milagrosa Blanca, Nagore Benito, Joan Cadevall, Horacio Casté, Nuria Custal, Anna Falcés, Eva Fontova, Juan Manuel Goicolea, Georgina González, Paul Ernesto González, Ana Herrero, Rafael Martín, Leticia Medeiros, Javier Merino, Laura Mora, Josep M<sup>o</sup> Otín, Adolfo Pellejera, Rosa Pi, Cristina Pinet, Dolores Robles, Alejandro Rodríguez, Ferran Romaguera, Carme Romero, Carme Sarri, Joan Seguí, Sara Solé, Carmen Sotelo, Josep Tort, Marc Valenti.

Correspondencia:  
Narcís Cardoner Álvarez  
Servicio de Psiquiatría  
Hospital Universitari de Bellvitge-IDIBELL, CIBERSAM  
Feixa Llarga s/n  
08907  
Correo electrónico: ncardoner@bellvitgehospital.cat

Tabla 1

EVIDENCIA CIENTÍFICA DEMOSTRADA	
Sales de litio	Añadir dosis con que obtengamos una litemia $\approx$ 0,3-0,4mmol/L (probar 1/2-0-1/2 o 1/2-1/2-1/2), y esperar 3-4 semanas antes de decidir que no ha sido efectivo. Si funciona, mantenerlo el mismo tiempo que el anti-depresivo.
Triyodotironina (T3)	Añadir 25-50 $\mu$ g/d, un máximo de 8-12 semanas (si más, riesgo de hipotiroidismo a la retirada).
Antipsicóticos atípicos	Olanzapina, quetiapina, risperidona, a dosis bajas.
EVIDENCIA CIENTÍFICA SUGESTIVA	
Buspirona	Agonista parcial del receptor 5HT1A presináptico. Emplear dosis de entre 10-50 mg/día.
Pindolol	Antagonista del receptor 5HT1A presináptico. Dosis: 2,5mg 1-1-1. Es útil para disminuir el tiempo de latencia de los antidepresivos.
Psicoestimulantes	Metilfenidato (5-40 mg/día), dextroanfetamina (5-20 mg/día), modafinilo (200-400 mg/día)
Agentes dopaminérgicos	Pergolida (0,25-2 mg/día), amantadina (200-400 mg/día), pramipexol (0,375-1mg/día) y bromocriptina (5 mg/día). Se cree que pueden mejorar la disfunción sexual por ISRS.
Precusores serotonina	Triptófano y el 5-hidroxi-triptófano. Poca evidencia y mala tolerancia gástrica.
Anticonvulsivantes	Valproato, carbamacepina, lamotrigina, gabapentina.
Tratamientos hormonales	Gel transdérmico de testosterona: ♂ de 30 a 65 años con niveles bajos de testosterona Antagonista glucocorticoides: EDM + hipercortisolismo o resistencia a test supresión DXM) Tiroxina (T4) (200-500 $\mu$ d/d; por escasa disponibilidad de T3).

EDM: episodio depresivo mayor. DXM: dexametasona.

## Optimización

Consiste en forzar la dosis hasta la máxima recomendada o tolerada por el paciente, así como en prolongar la duración del tratamiento sin modificaciones hasta 8-10 semanas.

## Potenciación

Se trata de añadir sustancias, sin actividad antidepresiva (o escasa), que puedan aumentar la potencia del antidepresivo. Se resumen en la tabla 1.

## Combinación

Su finalidad es combinar antidepresivos con mecanismos de acción complementarios. Por ejemplo, la combinación de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) con inhibidores selectivos de la recaptación de la noradrenalina (ISRN) o la combinación de bupropión con un inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina.

A pesar de las numerosas combinaciones que se llegan a preconizar, pocas han sido estudiadas de forma controlada. Una de las primeras estrategias de combinación fue la de antidepresivos tricíclicos e IMAOS, pero sólo hay un estudio controlado con esa combinación y los resultados no fueron superiores a cada tratamiento por separado, ello, y el riesgo de la combinación hace que sea muy poco utilizada, aunque no debemos olvidarla en caso de alta resistencia<sup>4, 5</sup>.

## Sustitución

Consiste en sustituir un antidepresivo por otro. Una buena descripción de esta estrategia se puede encontrar en los artículos de Alvarez y de Janicak<sup>6, 7</sup>, quienes recomiendan cambiar a otro antidepresivo de clase y mecanismo de acción diferente, cuando no hayan sido efectivos uno o dos de la misma familia.

## PAPEL DE BUPROPIÓN EN EL TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN RESISTENTE

### Estudios con dosis terapéuticas de hasta 300 mg/día

A finales de los años 90 diversos autores<sup>8-15</sup> describen los primeros resultados positivos de la utilización de bupropión en depresiones resistentes. Son casos o revisiones retrospectivas en los que se veían resultados positivos al añadir bupropión a ISRS (sertralina, fluoxetina, fluvoxamina, citalopram, escitalopram y paroxetina), a IRSN, concretamente venlafaxina, o bien al sustituir un ADT o un ISRS por bupropión, por intolerancia o mala respuesta.

Un reciente estudio de Blier et al.<sup>16</sup> comparando la eficacia de un antidepresivo solo -fluoxetina- o una estrategia de combinación desde el inicio -fluoxetina con mirtazapina, mirtazapina con venlafaxina, o mirtazapina con bupropión en pacientes con Trastorno Depresivo Mayor (TDM), mostró un mayor porcentaje de respuesta en el grupo tratado con combinaciones: el porcentaje de remisiones fue del 25% para

Tabla 2 Potenciación con bupropión para mejorar el efecto antidepressivo

Diseño del estudio	Regimen de dosis	Resultados/Comentarios
<b>Estudios abiertos</b>		
Abierto -DeBattista <sup>19</sup> Prospectivo de 6-semanas (N = 28) Respuesta inadecuada ( $\geq 15$ en HAMD-24) a fluoxetina, paroxetina, sertralina, o venlafaxina	Bupropión 150-300 mg/día (dosis media = 270 mg/día) Dosis medias diarias: Fluoxetina = 40 mg Paroxetina = 34 mg Sertralina = 113 mg Venlafaxina = 75 mg	54% respondieron a la potenciación con bupropión SR, disminución de la puntuación HAMD y BDI desde valores basales ( $p < 0,001$ ) 64% tuvieron puntuación de 2 ("mucha mejoría") o 1 ("mucha más mejoría") en la semana 6 en la ICG evaluada por el clínico; 57% tuvieron similares puntuaciones en la ICG valorada por el paciente Los AE más comunes fueron cefalea, insomnio
Abierto -Ramasubbu R <sup>14</sup> Series de casos (N = 6) MDD o TDM más distimia Remisión parcial con potenciación de litio con fluoxetina, paroxetina, o sertralina	1. Bupropión SR (150-300 mg/día) 2. Desipramina (75-150 mg/día)	3/5 pacientes con bupropión SR alcanzaron casi remisión completa; 1 paciente alcanzó remisión parcial; 1 paciente alcanzó remisión completa 2 pacientes que comenzaron con desipramina cambiaron a bupropión SR por AE
Abierto y Prospectivo Maron E <sup>21</sup> Fase de potenciación de 6 semanas N = 135 (n = 41 recibieron potenciación) Respuesta Inadecuada ( $\geq 15$ en HAMD-24) a fluoxetina, paroxetina, sertralina o venlafaxina	Bupropion SR se inició con 150 mg/día y aumentó hasta 300 mg dos veces al día tras la semana 2 o más tarde si la respuesta era insuficiente Escitalopram 10-20 mg/día	Tras 6 semanas de potenciación, el 61% de los pacientes fueron definidos como respondedores y el 53,7% alcanzaron remisión El 31,7% mostraron respuesta parcial o insuficiente y 7,3% interrumpieron el tratamiento debido a efectos adversos o a falta de eficacia
AE = acontecimiento adverso; BDI = Beck Depression Inventory; ICG = Clinical Global Impression Scale; HAMD = Hamilton Rating Scale for Depression; MDD = trastorno depresivo mayor; SSRI = inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina		

fluoxetina en monoterapia, 52% para la combinación de mirtazapina y fluoxetina, 58% para la combinación de mirtazapina y venlafaxina y 46% para mirtazapina más bupropión.

La Tabla 2 resume otros estudios abiertos prospectivos, que han investigado la combinación de bupropión (hasta 300 mg/día) con otros antidepressivos para aumentar el efecto antidepressivo en pacientes que no respondieron o respondieron parcialmente a la monoterapia.

### Estudios con dosis terapéuticas superiores a 300 mg/día

El estudio de Spier<sup>17</sup> revisaba un grupo de 25 pacientes con respuesta parcial o efectos secundarios, con ISRS o venlafaxina; 12 de los 15 enfermos con respuesta parcial a la monoterapia, mejoraron tras añadir bupropión (dosis hasta 450 mg/día), los otros 10 pacientes fueron tratados con bupropión por mala tolerancia al serotoninérgico y 2 de los 10 mejoraron de los efectos adversos.

En un estudio retrospectivo, Bodkin<sup>16</sup> describió que el 70% de un grupo de 27 pacientes con respuesta parcial a fluoxetina,

mejoraba tras añadir bupropión (dosis media de 243 mg/día) y la combinación fue bien tolerada; no se podía concluir no obstante que la combinación fuera mejor que cada uno de los fármacos por separado. Dewan<sup>18</sup> describe el caso de una paciente resistente a paroxetina, que había ganado 20 kilogramos de peso y que experimenta mejoría tras añadir bupropión (150 a 400 mg/día) a 30 mg de paroxetina, con la ventaja añadida de una disminución de 10 kilogramos de peso.

En otro estudio abierto prospectivo, Leuchter y cols., encontraron tasas de remisión y respuestas superiores con la combinación escitalopram-bupropión (dosis de bupropión de hasta 400 mg/día) que las tasas conocidas en los estudios con ISRS en monoterapia<sup>22</sup>. De los 51 pacientes con TDM recurrente o crónica, la tasa de respuesta fue del 62% y la de remisión del 50%. Los autores destacan además la buena tolerancia y seguridad de la combinación.

Hay algunos datos de eficacia de bupropión en combinación con duloxetina en depresión resistente<sup>23</sup>.

Los datos del estudio STAR-D (Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression), nos dan también infor-

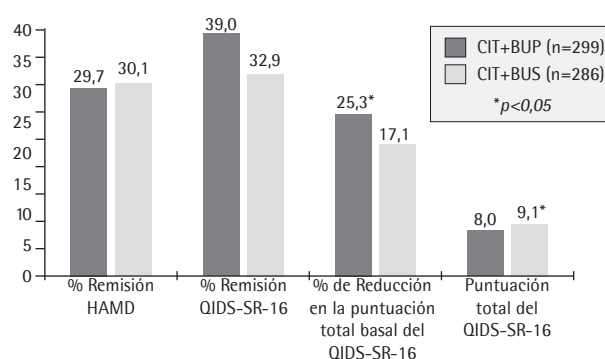
mación sobre bupropión en el tratamiento de la depresión resistente<sup>2, 3, 24</sup>. El STAR-D, fue concebido como un ensayo clínico en varias etapas, multicéntrico, prospectivo y aleatorizado, con pacientes deprimidos (depresión mayor no psicótica), donde se compararon varias opciones de tratamiento para los pacientes que no tuvieron una respuesta satisfactoria a citalopram. Es un estudio diseñado para incluir muestras generalizables, llevado a cabo en 40 centros de asistencia primaria y de salud mental. Los pacientes incluidos en el estudio tenían de 18-75 años, puntuaciones en la escala HAMD-17  $\geq 14$  y cumplían criterios de depresión mayor simple o recurrente no psicótica, según DSM-IV. Como criterios de exclusión constaban: historia de trastorno bipolar, esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo o psicosis; historia de intolerancia o falta de efecto de al menos un tratamiento protocolizado en un estudio adecuado; falta de respuesta a un ISRS en un episodio recurrente de depresión mayor en un estudio adecuado; condiciones médicas generales o terapia concomitante que contraindicara algún nivel (1 o 2) de tratamiento; o necesidad de tratamiento con antipsicóticos o estabilizadores del estado de ánimo.

Inicialmente los pacientes fueron tratados en el nivel 1 con citalopram; los que no consiguieron remisión llegaron al nivel 2 que incluyó la combinación con bupropión, sertralina o venlafaxina. Los niveles siguientes incluyeron estrategias de tratamiento adicional. La inclusión en el nivel 2 se debía a una falta de remisión o intolerancia durante el tratamiento con citalopram y aceptación de de las opciones de tratamiento. Los pacientes fueron repartidos de acuerdo a sus opciones de tratamiento aceptadas y entonces aleatorizados entre las opciones que aceptaron.

Pacientes y profesionales médicos no eran ciegos al tratamiento asignado o la dosis. Las variables de eficacia eran: remisión definida como una puntuación  $\leq 7$  en la escala de Hamilton de 17 ítems (HAMD-17), respuesta definida como  $\geq 50\%$  reducción en la escala Quick Inventory of Depressive Symptomatology (QIDS-SR-16) y remisión definida como QIDS-SR-16  $\geq 5$ .

Para la potenciación, la dosis de citalopram se mantuvo constante (podía reducirse si ocurrían efectos adversos). Además de citalopram, los pacientes recibieron bupropión 200 mg/día x 2 semanas, aumentando a 300 mg/día a la 4ª semana y a 400 mg/día durante la 6ª semana, o bupiriona 15 mg/día x 1 semana, aumentada a 30 mg/día durante la semana 2 y a 45 mg/día durante las semanas 3-5, con una dosis máxima de 60 mg/día durante la semana 6.

Un total de 4.041 pacientes se incluyeron en el nivel 1, 1.439 llegaron al nivel 2. De éstos, 565 fueron aleatoriamente asignados para añadir al citalopram, bupropión (n = 299, dosis media = 268 mg/día) o bupiriona (n = 286, dosis media = 41 mg/día). No hubo diferencia estadísticamente significativa entre los 2 grupos en cuanto a la variable primaria, remisión clínica medida con el HRS-D. Un 30% de cada grupo consi-



CIT: Citalopram, BUP: Bupropion, BUS: Bupiriona

Figura 1

Nivel 2 de tratamiento: adición de bupiriona o bupropión.  
Resultados de eficacia

guieron la remisión clínica. Sin embargo, cabe destacar que citalopram en combinación con bupropión redujo el QIDS-SR significativamente más desde el nivel basal y fue mejor tolerado que la combinación con bupiriona (figura 1).

## Otras indicaciones de la combinación

A pesar de que hay evidencias limitadas para la mayoría de estrategias de combinación, sabemos que éstas se utilizan frecuentemente en la práctica clínica especializada, a partir de información recogida en reuniones con psiquiatras clínicos expertos. A continuación se describen algunos usos de combinación de bupropión con otros psicofármacos, excluyendo su uso combinado en la depresión resistente.

## Combinación para reducir efectos adversos

No se han encontrado estudios en la literatura que ilustren el uso combinado de bupropión con otros antidepresivos con otra finalidad distinta a la potenciación. Sin embargo, por su perfil de acción y de tolerancia, la adición de bupropión a otro antidepresivo, permitiría reducir la dosis del segundo fármaco y tendría ventajas en relación a la disminución de efectos adversos. Respecto a los ISRS, bupropión presenta mejor perfil en la preservación de la función sexual<sup>26</sup>, la estabilidad del apetito y la menor somnolencia<sup>27</sup>. La bibliografía sugiere que la substitución de un ISRS por bupropion podría mejorar la disfunción sexual<sup>28, 29</sup>.

## Combinación en la Depresión Bipolar

Aunque los estudios sobre la conveniencia de utilizar antidepresivos en el tratamiento de la Depresión Bipolar son controvertidos, se ha sugerido que bupropión sería una bue-

na opción combinado con un estabilizador del humor. Según varios autores bupropión tiene menor potencial para inducir el viraje a hipomanía o manía que desipramina o venlafaxina probablemente por sus menores efectos sobre el sistema noradrenérgico. En el estudio de Leverich, en el caso de los pacientes cicladores rápidos, bupropion indujo viraje en menor proporción incluso que sertralina<sup>30,31</sup>.

Recordemos que bupropión se metaboliza principalmente a través del Citocromo P450 isoenzima 2B6. Tanto bupropión como su metabolito son potentes inhibidores de la CYP2D6 y su efecto se mantiene al menos una semana; por ello habrá que tener en cuenta las posibles interacciones con fármacos que son metabolizados preferentemente por la CYP2D6 (ADT, ISRS, beta-bloqueantes, algunos antipsicóticos, antiaritmicos), ya que pueden aumentar los niveles plasmáticos de éstos. Asimismo, la administración de fármacos que puedan inhibir o ser sustratos de la CYP2B6, puede aumentar los niveles plasmáticos de bupropión y disminuir los de su metabolito, aunque se desconoce si tiene repercusión clínica; la concentración de bupropión puede disminuir o aumentar con la administración de inductores enzimáticos (carbamecequina, fenitoína) o inhibidores enzimáticos (valproato). Es necesario tener en cuenta estos factores a la hora de combinar el fármaco.

## DISCUSIÓN

Bupropión es un fármaco utilizado comúnmente por el psiquiatra en la clínica diaria como estrategia de combinación en depresiones resistentes, aunque también como fármaco de primera elección en casos de cuadros en los que predomina la anergia y la astenia. Por su buena tolerancia, se utiliza también añadido a otros antidepresivos para minimizar los efectos secundarios de los mismos. Su ausencia de efectos anticolinérgicos, permite su combinación de forma segura en las personas ancianas y los pacientes con patología neurológica añadida.

Por otro lado, por su efecto dopaminérgico y la implicación de este neurotransmisor en el sistema de recompensa, bupropión sería una buena opción en la población de pacientes depresivos con consumo de sustancias comórbido.

Convendría destacar aspectos de bupropión como su buen perfil de tolerancia, el escaso efecto en la esfera sexual y el hecho de que su mecanismo de acción difiere completamente de la actividad de los fármacos de mayor uso, significando una ventaja añadida para utilizarlo en combinación.

## OPINIÓN DE LOS EXPERTOS DEL GRUPO DE TRABAJO

Previa a la redacción de este capítulo, se procedió a recoger la opinión de psiquiatras clínicos sobre la utilización

de bupropión en su práctica diaria. El grupo estaba compuesto por 12 Psiquiatras del ámbito de adultos: 8 de Centro de Salud Mental, 1 de Unidad de Subagudos. 1 de Consultas Externas de hospital general de Adultos y 2 de Unidad de Agudos de Hospital General.

El grupo informó que su mayor experiencia era la utilización de bupropión en combinación, habitualmente añadido a un primer ensayo terapéutico. Asimismo, los expertos destacaron aquellos aspectos que habitualmente les inducen a utilizar bupropión con otros psicofármacos.

### 1. Buena estrategia para depresiones resistentes.

Las dosis habituales en la práctica clínica de nuestro país son entre 150 y 300 mg, ya que estas son la dosis permitidas según ficha técnica. Sin embargo, los expertos se sienten seguros utilizando dosis más elevadas, de hasta 450 mg. En caso de depresiones resistentes o síntomas residuales, se recomienda utilizar dosis plenas de cada psicofármaco (se desaconseja el uso concomitante de bupropión y de fluvoxamina por el riesgo de crisis comiciales).

### 2. Evita efectos adversos en el área sexual y en el aumento de peso. A pesar de que no disponemos de literatura que sustente esta opinión, en la experiencia del grupo, la adición de bupropión permite utilizar dosis menores del ISRS y minimizar los efectos secundarios del segundo.

Algunos de los expertos señalaron la utilidad de la combinación de bupropión con mirtazapina o trazodona para reducir el insomnio secundario a bupropión, siendo a la vez una buena combinación para potenciar el efecto antidepresivo.

En la práctica clínica, en casos de pacientes con depresión bipolar que no responde al uso del eutimizante, la adición de bupropión se considera eficaz y de menor riesgo que la de otros fármacos con un perfil más noradrenérgico.

Es un fármaco a utilizar antes que iniciar IMAOs o Antidepresivos tricíclicos, y muy particularmente en caso de clínica caracterizada por apatía y abulia.

Finalmente, algunos de los expertos refirieron haber detectado los siguientes efectos adversos, a nivel psicopatológico en algunos casos, aumento suspicacia, síntomas maniformes y síntomas psicotiformes

## BIBLIOGRAFÍA

1. Thase ME, Rush AJ. When at first you don't succeed: Sequential strategies for antidepressant nonresponders. *J Clin Psychiatry* 1997;58(Suppl 13):23-9.
2. Rush AJ, Fava M, Wisniewski SR, et al. Sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR\*D): rationale and design.

- Controlled Clinical Trials 2004;25:19-142.
3. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, et al. Bupropion-SR, sertraline, or venlafaxine-XR after failure of SSRIs for depression. *N Engl J Med* 2006;354:1231-42.
  4. Feighner JP, Herbstein J, Damlouji N. Combined MAOI, TCA, and direct stimulant therapy of treatment-resistant depression. *Journal of Clinical Psychiatry* 1985;46:206-9.
  5. König F, Wolfersdorf M. Combination therapy using moclobemide with tricyclic and tetracyclic antidepressants to treat therapy-resistant depression. *Pharmacopsychiatry* 1997;30:93-6.
  6. Enrique Álvarez, Dolores Puigdemont, Rosario Pérez e Iluminada Corripio Estrategias terapéuticas en los trastornos psiquiátricos resistentes: depresión, en: Manual de Psiquiatría. Cap. 24, Editores: Tomás Palomo Miguel Ángel Jiménez-Arriero. Ed. Ene Life Publicidad S.A. y Editores, Madrid, 2009.
  7. Janicak PG, Dowd SM. Treatment resistant-depression: an update on diagnosis and management. *Psychopharm Review* 2009;44(6):41-8.
  8. Fatemi SH, Emamian ES, Kist DA Venlafaxine and Bupropion Combination Therapy -in a Case of Treatment-Resistant Depression. *Ann Pharmacother* 1999;33:701-3.
  9. Green TR. Bupropion for SSRI-induced fatigue (letter). *J Clin Psychiatry* 1997;58:174.
  10. Kirsch MA, Louie AK. Combination treatment with venlafaxine and bupropion (letter). *Am J Psychiatry* 1999;156:494.
  11. Marshall RD, Johannet CM, Collins PY, Smith H, Kahn DA, Douglas CJ. Bupropion and sertraline combination treatment in refractory depression. *J Psychopharmacol* 1995;9:284-6.
  12. Marshall RD. Paroxetine/Bupropion Combination Treatment for Refractory Depression. *J Clin Psychopharmacol* February 1996;16(1):80-1.
  13. Novac A. Fluoxetine and bupropion treatment of bipolar disorder, type II, associated with GAD [letter]. *J Clin Psychiatry* 1992;53:67.
  14. Ramasubbu R. Treatment of Resistant Depression by Adding Noradrenergic Agents to Lithium Augmentation of SSRIs. *Ann Pharmacother* 2002;36:634-40.
  15. Young SJ. Panic associated with combining Bupropion and fluoxetine (letter). *J Clin Psychiatry* 1996;57:177-8.
  16. Bodkin JA, Lasser R, Wines J, Gardner D, Baldessarini R. Combining serotonin reuptake inhibitors and Bupropion in partial responders to antidepressant monotherapy. *J Clin Psychiatry* 1997;58:137-45.
  17. Spier SA. Use of bupropion with SSRIs and venlafaxine. *Depression & Anxiety* 1998;7:73-5.
  18. Dewan V. Letters to the Editor: Re: Managing Depression Refractory to SSRIs (letter). *Can J psychiatry* 2000;45:844.
  19. DeBattista C, Solvason HB, Poirier J, Kendrick E, Schatzberg A. A Prospective Trial of Bupropion SR Augmentation of Partial and Non-Responders to Serotonergic Antidepressants. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2003;23(1):27-30.
  20. Dew MA, Whyte EM, Lenze EJ, et al. Recovery from Major Depression in older adults receiving augmentation of antidepressant pharmacotherapy. *Am J Psychiatry* 2007;164(6):892-9.
  21. Maron E, Eller T, Vasar V, et al. Effects of Bupropion augmentation in escitalopran-resistant patients with major depressive disorder: an open label naturalistic study (letter). *J Clin Psych* 2009;70(7):1054-6.
  22. Leuchter AF, Lesser IM, Trivedi MH, Rush AJ, Morris DW, Warden D, et al. An open pilot study of the combination of escitalopran and bupropion-SR for outpatients with major depressive disorder. *Journal of Psychiatric Practice* 2008;14:271-80.
  23. Papacostas GI, Worthington JJ, Losifescu DV, Kinrys G, Burns AM, Fisher LB, et al. The combination of Duloxetine and Bupropion for treatment-resistant major depressive disorder. *Depress Anxiety* 2006;23:178-81.
  24. Trivedi MH, Fava M, Wisniewski SR, et al. Medication augmentation after the failure of SSRIs for depression. *N Engl J Med* 2006;354:1243-52.
  25. Blier P, Ward HE, Tremblay P, Laberge L, Hébert C, Bergeron R. Combination of antidepressant medications from treatment initiation for major depressive disorder: a double-blind randomized study. *Am J Psychiatry* 2010 Mar;167(3):241-3.
  26. Clayton A, Croft HA, Horrigan JP, Wightman DS, Krishen A, Richard NE, et al. Bupropion extended release compared with escitalopram: effects on sexual functioning and antidepressant efficacy in 2 randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *J Clin Psychiatry* 2006;67(5):736-46.
  27. Dhillon S, Yang LP, Curran MP. Bupropion: a review of its use in the management of major depressive disorder. *Drugs* 2008;68(5):653-89.
  28. Labatte LA, Pollack MH. Treatment of fluoxetine-induced sexual dysfunction with bupropion: a case report. *Ann Clin Psychiatry* 1994;6:13-5.
  29. Walker PW, Cole JO, Gardner EA, et al. Improvement in fluoxetine-associated sexual dysfunction in patients switched to bupropion. *J Clin Psychiatry* 1993;54:459-65.
  30. Sachs GS, Nierenberg A, Calabrese JR, Marangell LB, Wisniewski SR, Gyulai L, et al. Effectiveness of Adjunctive Antidepressant Treatment for Bipolar Depression. *N Engl J Med* 2007;356:1711-22.
  31. Everich GS, Altshuler L, Frye M, Suppes T, McElroy S, Keck P, et al. Risk of Switch in Mood Polarity to Hypomania or Mania in Patients With Bipolar Depression During Acute and Continuation Trials of Venlafaxine, Sertraline, and Bupropion as Adjuncts to Mood Stabilizers. *Am J Psychiatry* 2006;163:232-9.