

Noticia Contemporánea

El último metaanálisis sobre antidepresivos: Nada nuevo bajo el sol

Mónica de Celis Sierra
Práctica privada, España

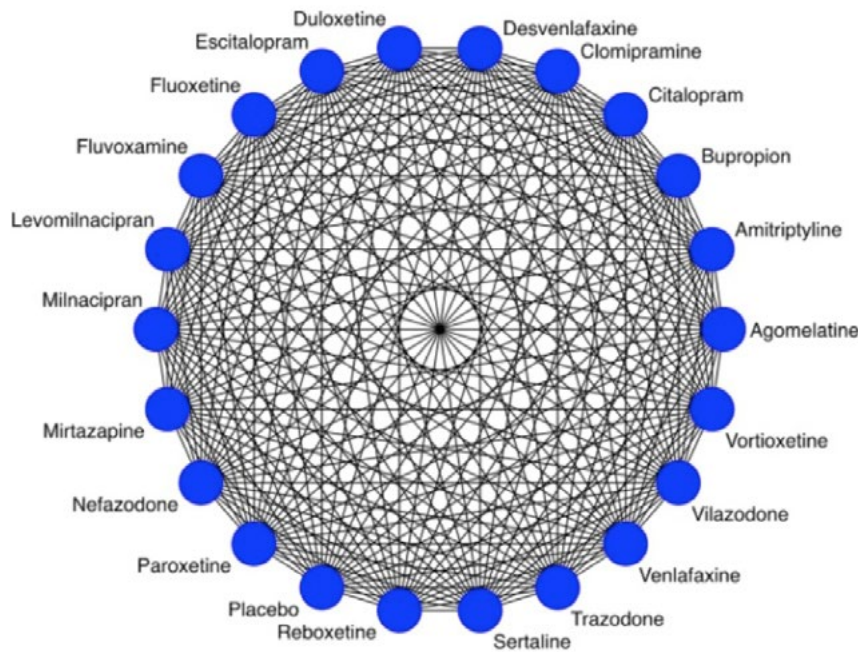


Figure 1. Network of all possible pairwise comparisons between the eligible interventions. Furukawa et al. (2016)

La revista médica británica *The Lancet* ha publicado hace unas semanas un metaanálisis que evalúa la eficacia y tolerabilidad de 21 fármacos antidepresivos y cuyos resultados apuntan a la superioridad del psicofármaco sobre el placebo. De inmediato, los medios de comunicación británicos se han lanzado a publicitar el estudio como la última palabra en la polémica sobre la eficacia del tratamiento antidepresivo. También a España ha llegado la noticia, con titulares como el de *El País* “Los antidepresivos funcionan, según el mayor estudio sobre su eficacia” o el *ABC* “Sí, los antidepresivos funcionan”. Veamos con algo más de detalle en qué consiste el estudio y hasta dónde los resultados justifican titulares tan rotundos.

Lo que aporta el metaanálisis del equipo de Cipriani

Los autores del metaanálisis, Cipriani et al.¹, revisaron los datos de 522 ensayos doble ciego, que incluían 116.477 pacientes asignados al azar a 21 fármacos antidepresivos o a placebo. Se incluyeron todos los antidepresivos de segunda generación aprobados por las agencias reguladoras en Europa, Estados Unidos y Japón, así como algunos otros en base a su uso habitual. Los pacientes que participaron en los ensayos satisfacían los criterios diagnósticos de trastorno depresivo mayor de acuerdo a las clasificaciones DSM y ICD, con una gravedad de moderada a severa. Los autores obtuvieron además información suplementaria no publicada de estudios pre y post comercialización de los fármacos.

Las variables a medir eran dos: eficacia y aceptabilidad. *Eficacia*, definida como tasa de respuesta medida por el número total de pacientes que entre la línea base y la semana octava experimentaban una reducción de al menos el 50% de la puntuación total en una escala estandarizada para la depresión (la *Hamilton Depression Rating Scale -HDRS-* u otra similar). *Aceptabilidad*, entendida como discontinuación del tratamiento medida por la proporción de pacientes que lo abandonaban por cualquier razón dentro de las primeras ocho semanas. También se midió secundariamente la puntuación final en la escala de depresión, la tasa de remisión y la proporción de pacientes que abandonaban el tratamiento debido a efectos adversos.

En términos de eficacia todos los antidepresivos fueron más efectivos que el placebo (ORs entre 1,37 y 2,13). En cuanto a la aceptabilidad (ORs entre 0,84 y 1,30), sólo la clomipramina (ATC)² era peor tolerada que el placebo. Algunos antidepresivos, como el escitalopram (ISRS), la mirtazapina (NaASE), la paroxetina (ISRS), la agomelatina³ y la sertralina (ISRS) mostraban relativamente una eficacia más alta y una tasa de abandono más baja que los otros antidepresivos. Por el contrario, la reboxetina (ISRN), la trazodona (tetracíclico) y la fluvoxamina (ISRS) se asociaban con unos perfiles de eficacia y aceptabilidad inferior.

Si valoramos el abandono del tratamiento debido a los efectos adversos, todos los fármacos se asociaron a tasas más altas de abandono que el placebo (ORs entre 1,21 y 4,44).

En cualquier caso, aún con estas diferencias entre distintos principios activos, los autores definen el tamaño del efecto como “moderado” y hacen una serie de consideraciones útiles a la hora de interpretar los resultados que veremos a continuación.

La discusión de los resultados y las limitaciones del estudio

Los autores aclaran que, cuando todos los datos se toman conjuntamente, se observan diferencias pequeñas entre los distintos antidepresivos, mientras que si se toman aparte las comparaciones de fármaco a fármaco, se observa mayor diversidad en el rango de patrones de eficacia y abandono que en el metaanálisis de antidepresivos frente a placebo. Es decir, las diferencias entre fármacos eran menores en los ensayos controlados con placebo que en los estudios que comparaban dos antidepresivos. Otro indicador de algún tipo de sesgo es que los tamaños del efecto eran menores en los ensayos controlados con placebo más recientes y amplios que en los más antiguos y de menor tamaño.

Los autores afirman no encontrar una asociación sustancial en términos de respuesta o abandono cuando los ensayos estaban financiados por la industria farmacéutica, pero reconocen que los estudios no financiados por esta era pocos (el 22%) y en muchos ensayos no se aclaraba de dónde procedía la financiación. Resulta llamativo que los fármacos tendían a mostrar un perfil más eficaz cuando era nuevos y usados como tratamiento experimental. Este efecto de novedad hace que un fármaco se perciba como más efectivo y mejor tolerado. Cuando años más tarde actúa como fármaco de control en la evaluación de otro más novedoso, parece mostrar menor eficacia. Al ajustar ese efecto de novedad la eficacia entre distintos fármacos era más semejante.

Los autores evaluaron la calidad de la evidencia aportada por los ensayos integrantes del metaanálisis y encontraron que era “moderada” para la agomelatina, escitalopram y mirtazapina y “baja” o “muy baja” para amitriptilina (ATC), bupropion (IRDN) y venlafaxina (IRSN). Tratando de incorporar la calidad de la evidencia en los resultados finales del análisis encontraron que muchos ensayos no aportaban la información necesaria para evaluar aspectos como la aleatorización y en general el riesgo de sesgo.

Señalan como una limitación de su trabajo el que solo evaluaron los efectos medios del tratamiento y no aspectos clínicos y demográficos que podrían modificar la respuesta a nivel individual (como sexo, raza, severidad de síntomas o duración del trastorno).

Tampoco, debido a la escasez de la información que los estudios originales aportaban, evaluaron el funcionamiento global de los pacientes, que no tiene porqué coincidir con la puntuación en una escala estandarizada.

Por último, los autores son conscientes de un aspecto que nos parece de especial relevancia: algunos de los efectos adversos de los antidepresivos se manifiestan a lo largo de un periodo de tiempo más largo que las escasas ocho semanas que estudian los ensayos incluidos en el estudio. Esto no es responsabilidad de los au-

tores del metaanálisis, sino que es un problema grave y generalizado en la investigación relativa a los efectos de los tratamientos psicofarmacológicos.

Las críticas a la recepción del nuevo metaanálisis

En declaraciones a *The Guardian*, el profesor Carmine Pariante, portavoz del *Real Colegio de Psiquiatras*, afirmó que el análisis “finalmente cierra la controversia sobre los antidepresivos, mostrando claramente que estos fármacos funcionan elevando el estado de ánimo y ayudando a la mayoría de la gente con depresión”. Pero ¿está justificada esta pretensión de haber acabado a golpe de evidencia con una polémica que lleva años cuestionando la hegemonía del modelo biomédico de tratamiento de la depresión?

No todo el mundo está de acuerdo. Joanna Moncrieff, psiquiatra británica autora de varios libros y numerosos artículos que cuestionan la “evidencia” sobre la eficacia de la psicofarmacología, lamenta en su *blog* que este revuelo mediático generado por el metaanálisis del equipo de Cipriani suponga un retroceso y expresa su preocupación porque las tasas de prescripción de antidepresivos se hayan doblado en Reino Unido en la última década y a pesar de ello los medios de comunicación aboguen acriticamente por expandir su uso basándose en estudios cuyos resultados no lo justifican.

En su opinión, este último metaanálisis no hace más que repetir los errores de análisis previos, al comparar la respuesta entre personas que toman antidepresivos con aquellas que toman placebo, en base a las diferencias entre puntuaciones de escalas de depresión que no son clínicamente significativas aunque puedan serlo desde el punto de vista estadístico. El psiquiatra Irvin Kirsch, autor de algunos estudios muy relevantes sobre el tema, en un artículo de 2014 incide en esta diferencia entre significación estadística y significación clínica. La primera “conciene a cuán fiable un efecto es, ¿es real o se debe sólo al azar? La significación estadística no dice nada sobre la magnitud del efecto. La significación clínica, por otro lado, tiene que ver con el tamaño de un efecto y si éste implicará alguna diferencia en la vida de una persona”.

Para Moncrieff, las pequeñas diferencias existentes entre los dos grupos de pacientes pueden explicarse por el hecho de que los antidepresivos producen efectos más o menos sutiles (nausea, sequedad de boca, mareo, embotamiento afectivo) que permiten a los participantes adivinar que han sido asignados al grupo de tratamiento, experimentando así efectos placebo amplificadas al saber que están tomando el fármaco. Por otro lado, la autora señala un problema que considera crucial en todos los ensayos con psicofármacos: a menudo incluyen personas que ya estaban tomándolos y que pueden experimentar síntomas de abstinencia al ser asignados al grupo placebo, siendo erróneamente interpretados estos síntomas como señal de recaída.

Incide también en una de las cuestiones que parecen más serias en la investigación sobre antidepresivos, y es la limitación temporal de los ensayos. Los antidepresivos se toman en la vida real durante meses e incluso años y muy pocos ensayos clínicos controlados han investigado los efectos a largo plazo. Refiere la existencia de datos que apuntan a que el uso de antidepresivos puede empeorar el curso de la depresión y señala que el incremento de la prescripción de estos fármacos en las últimas décadas ha venido acompañado de un aumento en el número de personas que reciben una pensión por discapacidad debido a la depresión y trastornos relacionados en el Reino Unido.

Por último, los efectos adversos de estos medicamentos pueden ser más o menos graves, e incluyen disfunción sexual, agitación, comportamientos agresivos y suicidas en jóvenes, síntomas de abstinencia prolongados y anomalías fetales en caso de embarazo con algunos fármacos. Es verdad que los efectos adversos severos son raros, pero si la prescripción se incrementa, pueden convertirse en un problema importante.

A comienzos de este mes de marzo en el *British Medical Journal*, McCormack y Korownyk, profesores de farmacología y medicina, inciden también en que los resultados del metaanálisis no aportan información clínicamente útil para la práctica. Aclaran que para contextualizar el significado de las *odds ratios* que el estudio utiliza como medida, necesitaríamos primero conocer una información que está ausente: la proporción de pacientes que mejoran en el grupo placebo. Usando datos de respuesta típica en otros estudios, que apuntarían a que entre 30 y 40% de sujetos del grupo placebo mejoran o presentan remisión en ensayos con antidepresivos, McCormack y Korownyk suponen que una *odds ratio* de 1,6 significa que en el grupo de tratamiento se obser-

varía una mejoría de alrededor de un 10-12% superior a la observada en el grupo placebo. Tomando las tasas absolutas de respuesta en el grupo placebo (alrededor de 40%) y de tratamiento (alrededor del 50% si sumamos el 10% de beneficio específico del tratamiento con el 40% correspondiente al placebo), los autores concluyen que si diez pacientes con depresión de moderada a severa toman un antidepresivo durante ocho semanas, cinco de ellos (50%) informarán sentirse mejor, pero en cuatro de ellos la mejoría no se deberá al fármaco. Sabiendo entonces que alrededor del 80% de los pacientes que mejoran no lo hacen gracias al antidepresivo, los autores subrayan la importancia de empezar con dosis bajas, revisar la necesidad del tratamiento cuando se consigue una respuesta adecuada y lo inaceptable de los efectos adversos duraderos.

El neurocientífico y bloguero *Neuroskeptic* incide en que el tamaño del efecto del que informan Cipriani y sus colegas es tan o más modesto que el que encontró el equipo de Kirsch en 2008 en un metaanálisis que paradójicamente se difundió en los medios de comunicación como una prueba de la falta de eficacia de los antidepresivos. *Neuroskeptic* considera que el metaanálisis de Cipriani es un buen estudio, el más amplio que se ha hecho hasta la fecha, y que además aporta una clasificación de diferentes fármacos en términos de eficacia y tolerabilidad que puede ser clínicamente útil. Sin embargo, señala también que un metaanálisis no puede ser mejor que los datos que utiliza y las limitaciones de los ensayos implicados, como la escasa duración del tratamiento y las dudas sobre el desenmascaramiento debidas a los efectos secundarios de los antidepresivos hacen necesario mantener la reserva sobre unos resultados, por otro lado, tan modestos. Concluye diciendo que “el nuevo artículo confirma lo que ya sabíamos sobre los antidepresivos, y los medios de comunicación confirman lo que ya sabíamos sobre los medios de comunicación”.

Los antidepresivos pueden ser eficaces en algunos casos de depresión grave, y su uso con la precaución que todo tratamiento requiere puede ser de ayuda para ciertas personas. Hacen falta más datos sobre el alcance y limitación de sus efectos sobre la sintomatología depresiva, de manera que los pacientes, junto con los clínicos que los atienden, puedan tomar decisiones informadas sobre la conveniencia de su uso. Nos falta información sobre su eficacia a largo plazo, sobre la dimensión de sus efectos adversos, sobre la posible dependencia que generan y con ella los síntomas de abstinencia que algunos pacientes describen, sobre una hipotética incidencia negativa en el curso de la sintomatología, sobre las ventajas y riesgos del tratamiento farmacológico en comparación con otros abordajes como el psicoterapéutico... Necesitamos más conocimiento crítico y menos *marketing*.

Referencias

- Boseley, S. (21 de febrero de 2018). The drugs do work: antidepressants are effective, study shows. *The Guardian*. Recuperado de <https://www.theguardian.com/science/2018/feb/21/the-drugs-do-work-antidepressants-are-effective-study-shows>
- Bruno, M. (26 de febrero de 2018). Los antidepresivos funcionan, según el mayor estudio sobre su eficacia. *El País*. Recuperado de https://elpais.com/elpais/2018/02/23/ciencia/1519399587_495425.html
- Cipriani, A., Furukawa, T. A., Salanti, G., Chaimani, A., Atkinson, L. A., Ogawa, Y., ..., Geddes, J. R. (21 de febrero de 2018). Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32802-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32802-7)
- Furukawa, T. A., Salanti, G., Atkinson, L. Z., Leucht, S., Ruhe, H. G., Turner, E. H., ... Cipriani, A. (2016). Comparative efficacy and acceptability of first-generation and second-generation antidepressants in the acute treatment of major depression: protocol for a network meta-analysis. *British Medical Journal Open*, 6, e010919. <https://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2015-010919>
- Kirsch, I., Deacon, B. J., Huedo-Medina, T. B., Scoboria, A., Moore, T. J. y Johnson, B. T. (2008). Initial severity and antidepressant benefits: A meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Medicine*, 5, e45. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.0050045>
- Kirsch, I. (2014). Antidepressants and the Placebo Effect. *Zeitschrift für Psychologie*, 222, 128–134. <https://dx.doi.org/10.1027/2151-2604/a000176>

- McCormack, J. y Korownyk, C. (9 de marzo de 2018). Effectiveness of antidepressants [Editorial]. *BMJ*, 360, k1136. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.k1073>
- Moncrieff, J. (24 de febrero de 2018). Challenging the new hype about antidepressants [Entrada de blog]. Recuperado de <https://joannamoncrieff.com/2018/02/24/challenging-the-new-hype-about-antidepressants/>
- Neuroskeptic. (24 de febrero de 2018). About that new antidepressant study [Entrada de blog]. Recuperado de <http://blogs.discovermagazine.com/neuroskeptic/2018/02/24/about-antidepressant-study/#.WqK-j1TOXIU>
- Sí, los antidepresivos funcionan. (22 de febrero de 2018). *ABC*. Recuperado de http://www.abc.es/salud/enfermedades/abci-si-antidepresivos-funcionan-201802221603_noticia.html

¹ Los autores pertenecen a distintas universidades e instituciones académicas y de investigación de Reino Unido, Suiza, Francia, Japón, Alemania, Países Bajos y Estados Unidos.

² ATC se refiere a antidepresivos tricíclicos, los considerados de *primera generación* junto con los IMAO –inhibidores de la monoaminoxidasa-, aunque estos últimos no se incluyen en el metaanálisis. Los de segunda generación incluyen: ISRS –inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina-, NaASE –noradrenérgicos y antidepresivos serotoninérgicos específicos-, IRSN –inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina-, IRDN –inhibidores selectivos de la recaptación de dopamina y noradrenalina -, IRSN - inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina- y antidepresivos tetracíclicos.

³ La agomelatina actúa de manera diferente a los demás antidepresivos, es un agonista de los receptores de melatonina y antagonista de los receptores serotoninérgicos, aumentando la liberación de dopamina y noradrenalina.