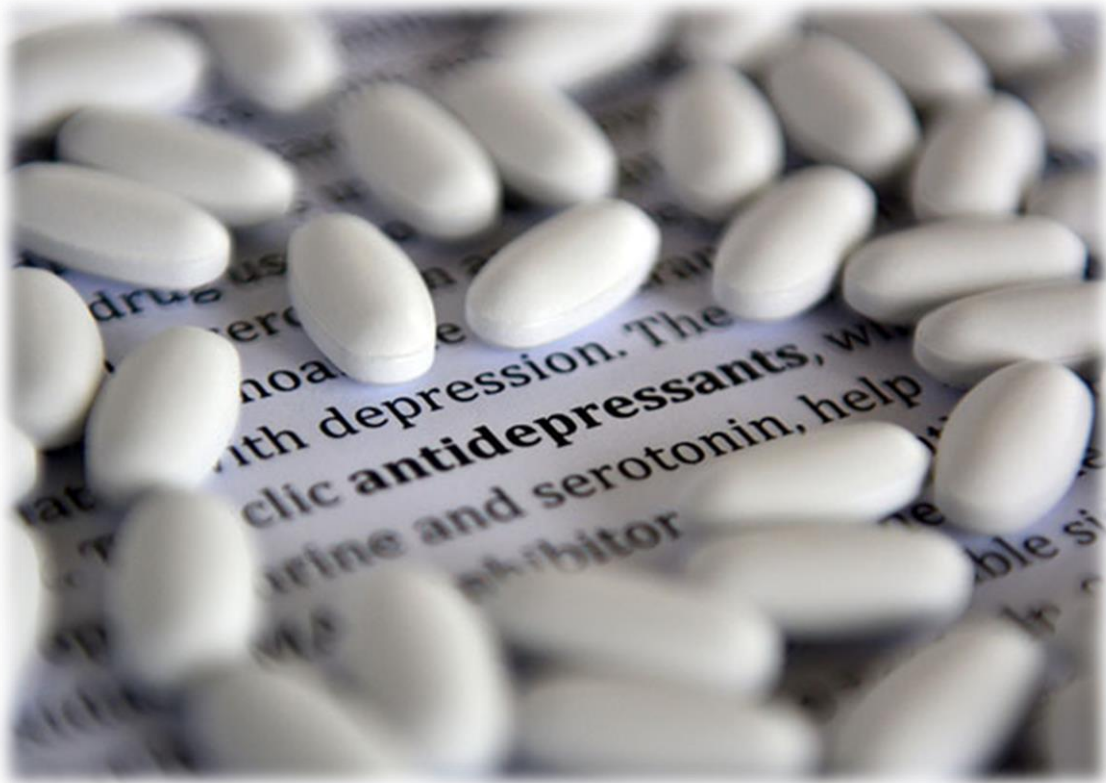


## MEDICAMENTOS ANTIDEPRESIVOS: ANÁLISIS CRÍTICO



El consumo de [medicamentos antidepresivos](#) se ha triplicado en España durante el último decenio (2008-2018). Sin embargo, no se puede inferir un incremento similar de la incidencia de depresión. Se precisan varias puntualizaciones. De una parte, la expansión del nomenclátor de fármacos antidepresivos, sobre todo los «inhibidores de la re-captación de serotonina» y los «inhibidores de re-captación mixtos (de serotonina, noradrenalina y/o dopamina)». De otra parte, estos fármacos se prescriben también para otras indicaciones distintas de la depresión clínica.

No hay duda que la utilización de antidepresivos se ha liberalizado al no depender de la exclusiva prescripción por los psiquiatras. Además, estos medicamentos se usan con creciente frecuencia para solucionar los pequeños contratiempos de la existencia, una especie de «píldora del hedonismo». Un error conceptual fomentado de manera interesada por la industria farmacéutica.

La relación «eficacia vs tolerancia» de los «inhibidores de la re-captación de serotonina» y, en menor medida, de los «inhibidores de re-captación mixtos», están siendo cuestionados críticamente.

Muchos ensayos sobre la eficacia antidepresiva de los fármacos más recientes se han sometido a «revisión por pares» (*peer-review*). Sin embargo, hay un sesgo importante si se tiene en cuenta que sólo se publican los estudios que muestran resultados favorables, mientras se tienden a archivar aquellos en los que no se evidencia una mejoría significativa en los estudios comparativos frente a placebo.

Hace diez años (2008), un grupo de investigadores llevó a cabo un [meta-análisis de ensayos con antidepresivos](#) <sup>(1)</sup> aprobados por la *Food and Drug Administration* (FDA) norteamericana, tanto publicados como archivados o ignorados, todos sometidos a «revisión por pares».

Los investigadores encontraron 74 estudios, con más de 12.500 pacientes, publicados entre 1987 y 2004. Alrededor de la mitad de estos estudios clínicos mostraban eficacia del fármaco estudiado (mejoría objetiva en los pacientes del grupo de estudio vs los pacientes del grupo placebo). La otra mitad de los estudios fueron «negativos» (no se observaba mejoría discernible en el grupo de estudio en relación al grupo placebo). Sin embargo, solo se publicaron tres estudios «negativos»; y, por supuesto, todos los ensayos con resultados «positivos». De los 74 estudios, 22 nunca se publicaron; y otros 11 se sometieron a tratamiento estadístico al objeto de que los resultados aparecieran «positivos».

Ese mismo año (2008) se publicó un [segundo meta-análisis](#) <sup>(2)</sup> usando datos obtenidos de la *Food and Drug Administration*, en lugar de estudios *peer-reviewed* («revisados por pares»). Mientras meta-análisis inicial estimaba la eficacia frente a placebo, en este segundo meta-análisis se planteaba una cuestión diferente. Se valoraba si la «efectividad» dependía del «estado basal» de depresión del paciente cuando se instauraba el tratamiento. Simplificando, la conclusión fue que la eficacia de los antidepresivos «inhibidores de la recaptación de serotonina» era limitada en depresiones moderadas, y escasa en las depresiones graves.

De ambos meta-análisis se colige que la eficacia de los antidepresivos más prescritos se ha exagerado, lográndose mejorías discernibles en un «escaso» número de pacientes.

*John Ioannidis* publicó en [\*Philosophy, Ethics, and Humanities in Medicine\*](#) <sup>(3)</sup> también en el año 2008, un interesante análisis crítico acerca del diseño de estos estudios y de los cohortes seleccionados. Se observó que los estudios de corta duración crean un sesgo a favor de resultados «positivos», tanto en eficacia como en tolerancia. Muchos estudios lograban «significación estadística», pero fallaban cuando el criterio empleado era la «significación clínica».

El trabajo de *John Ioannidis* sembró dudas acerca del uso de antidepresivos y la autenticidad de los ensayos clínicos con estos fármacos. El estudio más exhaustivo hasta la fecha, [publicado en 2018 en la revista médica británica \*The Lancet\*](#) <sup>(4)</sup> se dirige a superar los obstáculos y las deficiencias metodológicas del pasado. En este trabajo se analizó la documentación de Agencias Reguladoras de Medicamentos de diversos países, junto a la literatura médica, con especial hincapié en los estudios doble-ciego que se realizaron hasta el año 2016.

El estudio (meta-análisis) se focalizó en los ensayos controlados frente a placebo, y en estudios «head-to-head» con veintiún fármacos antidepresivos utilizados para escenarios clínicos de depresión grave.

Los investigadores usaron la técnica estadística de «[meta-análisis en red](#)», que permite la comparación directa entre ensayos individuales; y la comparación indirecta frente a un patrón común. Se estudiaron la «eficacia» y la «tolerancia», aplicando el concepto de «aceptabilidad».

Se tuvieron en cuenta 522 ensayos que incluyeron más de 116.000 participantes. De éstos, 86 ensayos nunca se llegaron a publicar; otros 15 se «descubrieron» a través de comunicaciones personales fuera del ámbito de las búsquedas bibliográficas sistematizadas.

De este extenso análisis se extraen varias conclusiones: [la primera es que todos los antidepresivos se mostraron efectivos en relación al placebo](#) <sup>(5)</sup>, con variaciones tanto en «eficacia» como en «aceptabilidad». La segunda conclusión es que los resultados para un determinado medicamento antidepresivo fueron similares en los ensayos clínicos limitados (en el tiempo y número de pacientes) en relación con los estudios prolongados y con elevado

número de participantes. El [debate parece decantarse a favor de la eficacia de los medicamentos antidepresivos](#) <sup>(6)</sup>.

La mayoría de los estudios fueron financiados por la industria farmacéutica. Esta circunstancia no les resta validez, dado que los resultados remedaron a los estudios «independientes».

Se observaron otros dos hallazgos interesantes: los antidepresivos se muestran «más eficaces» inmediatamente después de su comercialización. Transcurridos algunos años, los tratamientos que se instauran no consiguen (desde un punto de vista estadístico) resultados similares en cuanto a «eficacia» y «aceptabilidad».

La segunda observación es que la mayor «eficacia clínica antidepresiva» con un fármaco en particular se observa al comienzo de los tratamientos (primeros meses) menguando cuando éstos se prolongan en el tiempo (años de uso continuado).

La controversia acerca de los antidepresivos «inhibidores de la re-captación» no se puede solventar mediante respuestas unívocas. Hay que revitalizar el concepto de «significación clínica» sin desmerecer el más usual de «significación estadística». La [medicina empírica](#), tan denostada al socaire de la «[medicina basada en la evidencia](#)» <sup>(7)</sup>, debería recuperar algo de la preponderancia de la que gozó en los albores de la praxis médica.

Bibliografía:

- 1.- Turner E.H., *et al.* Selective Publication of Antidepressant Trials and Its Influence on Apparent Efficacy. N Engl J Med 2008; **358**: 252-260.
- 2.- Irving K., *et al.* Initial Severity Antidepressant Benefits: A Meta-Analysis of Data Submitted to the Food and Drug Administration. PLoS Med 2008; **5**(2):e45.
- 3.- Ioannidis J.P.A. Effectiveness of antidepressants: an evidence myth constructed from a thousand randomized trials? Philos Ethics Humanit Med 2008; **3**: 14.
- 4.- Cipriani A., *et al.* 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 2018 (on-line). In: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32802-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32802-7).
- 5.- Mark Rice-Oxley. The drugs do work: antidepressants are effective, study shows. In: <https://www.theguardian.com/science/2018/feb/21/the-drugs-do-work-antidepressants-are-effective-study-shows>. Consult: March 2018.
- 6.- Kelland K. Study seeks to end antidepressant debate: the drugs do work. In: <https://www.reuters.com/article/us-health-antidepressants/study-seeks-to-end-antidepressant-debate-the-drugs-do-work-idUSKCN1G52XX>. Consult: March 2018.
- 7.- López-Tricas J.M. Medicina basada en la evidencia. ¿Qué significa? In: <http://www.info-farmacia.com/actualidad/desarrollo-y-conciencia-social/medicina-basada-en-la-evidencia-que-significa>. [www.info-farmacia.com](http://www.info-farmacia.com). Consult: March 2018.

Zaragoza, 20 de marzo de 2018

Dr. José Manuel López Tricas  
Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria  
Zaragoza