



Departamento de Farmacología y Terapéutica
HOSPITAL DE CLÍNICAS "Dr. Manuel Quintela"

Mitos en el uso de antidepresivos (1) ¿Cuáles pacientes con depresión precisan un antidepresivo?

**Dres. Emiliano Pagano, Viviana Dominguez, Leandro Barboza, Noelia Speranza ,
Gustavo Tamosiunas**

Del análisis de la evidencia disponible actualmente, no es posible contestar en forma categórica ni por la afirmativa ni por la negativa a esta aparente simple pregunta. Existen muchas investigaciones al respecto, pero la controversia persiste y de allí es que surge nuestra preocupación de expresar en este artículo algunos puntos que creemos importante como insumos para una necesaria reflexión al respecto. Si tomamos en cuenta el crecimiento casi explosivo que vienen teniendo estos medicamentos en muchos países y las controversias que surgen del análisis de la evidencia notaremos que se impone detenernos para intentar comprender el por qué de esta nueva tendencia en nuestra cultura de prescripción.

El uso de medicamentos para el tratamiento de la depresión ha evolucionado desde la aparición de los clásicos antidepresivos tricíclicos e inhibidores de la monoaminoxidasa descubiertos en forma casual y que dieron lugar a la "vieja hipótesis monoaminérgica de la depresión", a un enfoque molecular selectivo, encabezados por los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)¹. A pesar de que la eficacia antidepresiva de estos últimos no difiere sustancialmente del resto de los fármacos antidepresivos, su diferente perfil de riesgo facilitó y extendió su uso desde su comercialización ¹.

Diversos países europeos, como Inglaterra, Portugal, y España, así como Estados Unidos y Chile han mostrado un aumento en el consumo de antidepresivos, a expensas de los ISRS. En el caso de España, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios informó un aumento de 200% desde el año 2000 al 2013; mientras que Portugal aumentó su consumo de 18,7 en 1995 a 74,7 en 2009 y en Inglaterra se constató un aumento de 165% en la prescripción entre 1998 y 2012. Por otra parte en Estados Unidos 12% de la población mayor de 12 años consume antidepresivos. A nivel regional Chile aumentó el consumo de este grupo de medicamentos 470% desde 1992 a 2004 ²⁻⁶. A nivel nacional la información es escasa. Según datos preliminares de la Sexta Encuesta Nacional en Hogares sobre Consumo de Drogas realizada en 2014 10,6% de la población mayor de 15 años consumió en alguna oportunidad algún antidepresivo en su vida lo que muestra 4% de aumento en relación a los datos de la quinta encuesta nacional de 2012 ⁷.

Nos referiremos a estudios de eficacia de antidepresivos en el Trastorno Depresivo Mayor, analizando algunos estudios que han llevado a reflexionar sobre su beneficio.

Frente a dicho aumento en la prescripción surgen recomendaciones para la práctica clínica de autoridades reconocidas por su seriedad como la guía de práctica clínica británica NICE publicada en 2009 para el tratamiento de la depresión. Allí se recomienda que el tratamiento farmacológico no se debe utilizar rutinariamente en depresión leve ya que la relación riesgo beneficio es pobre.

Esta misma recomendación es recogida en otras guías de práctica clínica a nivel internacional (España, Colombia y México) 8-11. La OMS sostiene que “Los antidepresivos pueden ser eficaces en la depresión moderada a grave, pero no son el tratamiento de elección en los casos leves” 12. Propone que los tratamientos de primera línea para la depresión leve sean las intervenciones psicosociales¹².

Por otra parte en las fichas técnicas de los principales ISRS no se distingue el grado de severidad del Trastorno Depresivo mayor para establecer su indicación de uso¹³⁻¹⁴. Sin embargo en la mayoría de los estudios de ISRS e ISRSN el promedio de los valores de la escala Hamilton de depresión utilizados en los estudios pivotaes fue de 21,6 (17,6-28,4) 15. Según esta escala los pacientes con puntuaciones 19-22 son clasificados como

severamente deprimidos¹⁶.

Describiremos dos metaanálisis que evaluaron eficacia de varios antidepresivos en depresión severa. La particularidad de estos estudios es que se excluía a los pacientes “respondedores de placebo” e incluían estudios no publicados¹⁷⁻¹⁸.

En el metaanálisis realizado por Kirsch y colaboradores en 2008 la diferencia encontrada entre placebo y antidepresivos fue de significancia clínica exclusivamente en pacientes deprimidos severamente lo que, según plantearon los autores de este estudio, se debió principalmente a una menor respuesta en el grupo con placebo más que a una mayor respuesta en el grupo con antidepresivos¹⁷.

En el metaanálisis realizado por Khan y colaboradores 2009 encontraron que en los grupos tratados con antidepresivos la magnitud de la reducción sintomática fue relacionada con la severidad de la depresión. Sin embargo, en los grupos con placebo, esta relación fue inversa, a mayor puntaje inicial de la escala Hamilton menor fue el cambio sintomático hallado. Los autores concluyen que los resultados encontrados sugieren que la severidad influye en la variable principal de los ensayos clínicos, por lo que sus resultados deberían ser tenidos en cuenta para el diseño de futuras investigaciones¹⁸.

Luego de estos dos metaanálisis, en 2010 Fournier y colaboradores realizaron otro con el objetivo de evaluar el beneficio de los antidepresivos en comparación con el placebo en pacientes con distintos grados de severidad de depresión. Se incluyeron 718 pacientes ambulatorios, provenientes de 6 estudios, con un periodo de seguimiento de por lo menos 6 semanas. En este estudio, las diferencias entre el tratamiento farmacológico y placebo alcanzó la significancia clínica en pacientes con un valor en la escala mayor a 25. Los autores de este estudio concluyeron que la magnitud del efecto antidepresivo podría ser mínima o inclusive inexistente en pacientes con depresiones moderadas o leves 19.

En 2008, la “European Medicine Agency” (EMA), a pesar del cuestionamiento de la eficacia de estos medicamentos, elaboró un reporte en el cual se sostiene que la aprobación de los antidepresivos se realizó evaluando adecuadamente la relación riesgo-beneficio. Según esta agencia, la valoración de la eficacia antidepressiva utilizando solamente los cambios en una escala no es adecuada para evaluar la significancia clínica y no es suficiente para lograr la aprobación del medicamento. Tanto la significancia estadística (evaluada por cambios en una escala validada) y significancia clínica (evaluada por la tasa de respondedores) deben ser demostrados en ensayos clínicos para que un antidepresivo sea aprobado. La variable que considera la EMA para la aprobación es la tasa de respondedores para evaluar relevancia clínica, por tanto CHMP “Committee for Medicinal Products for Human Use” concluye que no se han identificado problemas de salud pública 23.

Por otro lado según la guía británica NICE, solo debe considerarse el tratamiento farmacológico de las depresiones leves en aquellos pacientes con antecedentes de depresión moderada o severa, duración mayor a 2 años, o frente al fracaso terapéutico de otras intervenciones 8.

Sería importante considerar a la hora de la selección de los tratamientos este tipo de enfoque en función de la severidad del trastorno, para no exponer de modo innecesario a los pacientes a un tratamiento farmacológico de beneficio cuestionado y con potenciales riesgos.

El problema tiene carácter metodológico y en cierto modo epistémico. Se hace necesario discutir qué se debería exigir en los diseños de estudios clínicos postcomercialización de antidepresivos para evaluar su beneficio, de modo de poder hacer una correcta interpretación de la validez interna y externa de los mismos. Como fue recogido en el documento de la EMA 23, no solo importa la diferencia estadística de las escalas validadas para depresión, sino la traducción y relevancia clínica de esos cambios. Además agrega la necesidad de que esos beneficios sean comprobados en estudios a largo plazo.

El placebo juega un rol importante en el tratamiento de la depresión y las diferencias en eficacia entre los antidepresivos son poco importantes del punto de vista clínico. Estos aspectos deberían tenerse presentes a la hora de la prescripción en los pacientes deprimidos; con mayor énfasis aún en los pacientes portadores de una depresión leve.

Como concluyen varios de los autores citados en este artículo, hay pocos motivos para prescribir antidepresivos a cualquier paciente con depresión, excepto en los pacientes con depresión más grave o cuando las alternativas se hayan mostrado ineficaces. Parece importante reforzar otras medidas no farmacológicas previo al inicio sistemático de antidepresivos en pacientes con depresión leve.

Bibliografía

Jufe G. Antidepresivos. En: Psicofarmacología práctica. 3ª Ed. Buenos Aires: Polemos S.A 2012 35-197.

Jirón M., Machado M., Ruiz I., “Consumo de antidepresivos en Chile entre 1992 y 2004”. Rev Méd Chile 2008; 136: 1147-1154.

Pratt L., Brody D., Gu Q., “Antidepressant Use in Persons Aged 12 and Over: United States, 2005–2008” NCHS Data Brief No. 76 October 2011.

MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, AEMPS. "INFORME DE UTILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS. Utilización de medicamentos antidepresivos en España durante el periodo 2000-2013". Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/antidepresivos-2000-2013.pdf> . Consultado Mayo 2015.

Spence R., Roberts A., Ariti C., Bardsley M., "Focus On: Antidepressant prescribing Trends in the prescribing of antidepressants in primary care" . Mayo 2014. Disponible en: <http://www.health.org.uk/publications/focus-on-antidepressant-prescribing/>. Consultado Mayo 2015.

Gusmão R., Quintão S., "THE USE OF ANTIDEPRESSANTS IN PORTUGAL: 1995-2009". *European Psychiatry* Volume 27, Supplement 1, 2012, Pages 1.

Observatorio Uruguayo de Drogas. Junta Nacional de Drogas. Presidencia de la República Uruguay. "VI ENCUESTA NACIONAL EN HOGARES SOBRE CONSUMO DE DROGAS. Mayo 2015. Datos preliminares". Disponible en: http://www.infodrogas.gub.uy/images/stories/pdf/vi_encuesta_hogares_2015.pdf Consultado agosto 2015.

National Institute for Health and Clinical Excellence. "Depression in adults The treatment and management of depression in adults" Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg90/resources/guidance-depression-in-adults-pdf>. Consultado agosto 2015.

Ministerio de Salud y Protección Social – Colciencias. "Detección temprana y diagnóstico del episodio depresivo y trastorno depresivo recurrente en adultos. Atención integral de los adultos con diagnóstico de episodio depresivo o trastorno depresivo recurrente" Disponible en: http://gpc.minsalud.gov.co/Documents/Guias-PDF Recursos/Depresion/GPC_Prof_Sal_Depre.pdf

Servicio Andaluz de salud. CONSEJERIA DE SALUD. "Tratamiento de la depresión en atención primaria" Disponible en: http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_488_Depresion_AP_resum.pdf. Consultado agosto 2015.

Gobierno Federal. Consejo de Salubridad General. "Diagnóstico y Tratamiento de la depresión en el adulto mayor en el primer nivel de atención". Disponible en: http://www.isssteags.gob.mx/guias_praticas_medicas/gpc/docs/IMSS-194-10-ER.pdf. Consultado agosto 2015.

Organización Mundial de la Salud. "La depresión". Nota descriptiva N°369 Octubre de 2012. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs369/es/>

FDA Label approved. PROZAC ® Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/018936s091lbl.pdf

FDA Label approved. CELEXA ® http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2010/01/WC500054061.pdf

Melander, H. T. Salmonson, et. al. "A regulatory Apologia — A review of placebo-controlled studies in regulatory submissions of new-generation antidepressants ". *European Neuropsychopharmacology* (2008) 18, 623–627

Hamilton, M: A rating scale for depression, *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 23:56-62, 1960 "

Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Medina TB, Scoboria A, Moore TJ, Johnson BT. Initial severity and antidepressant benefits: A meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLOS Med.* 2008; 5(2):e45

Khan A, Leventhal RM, Khan SR, Brown WA. Severity of depression and response to antidepressants and placebo: An analysis of the Food and Drug Administration database. *J Clin Psychopharmacol.* 2002; 22(1):40–45

Fournier J. , DeRubeis, Hollon S., Dimidjian S., Amsterdam J., Shelton R., Fawcett J. "Antidepressant Drug Effects and Depression Severity A Patient-Level Meta-analysis" *European Neuropsychopharmacology* (2008) 18, 623–627

Lam R., Kennedy S., et. al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. III. Pharmacotherapy. *Journal of Affective Disorders* 117 (2009) S26–S43

Eyding D., Lelgemann M., et. al. "Reboxetine for acute treatment of major depression: systematic review and meta-analysis of published and unpublished placebo and selective serotonin reuptake inhibitor controlled trials" *BMJ* 2010;341:c4737 doi:10.1136/bmj.c4737

Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Medina TB, Scoboria A, Moore TJ, Johnson BT. Initial severity and antidepressant benefits: A meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLOS Med.* 2008; 5(2):e45

Khan A, Leventhal RM, Khan SR, Brown WA. Severity of depression and response to antidepressants and placebo: An analysis of the Food and Drug Administration database. *J Clin Psychopharmacol.* 2002; 22(1):40–45

Fournier J. , DeRubeis, Hollon S., Dimidjian S., Amsterdam J., Shelton R., Fawcett J. "Antidepressant Drug Effects and Depression Severity A Patient-Level Meta-analysis" *European Neuropsychopharmacology* (2008) 18, 623–627

Lam R., Kennedy S., et. al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. III. Pharmacotherapy. *Journal of Affective Disorders* 117 (2009) S26–S43

Eyding D., Lelgemann M., et. al. "Reboxetine for acute treatment of major depression: systematic review and meta-analysis of published and unpublished placebo and selective serotonin reuptake inhibitor controlled trials" *BMJ* 2010;341:c4737 doi:10.1136/bmj.c4737

Linde K, Kriston L, R cker G, Jamil S, Schumann I, Meissner K et al. Efficacy and Acceptability of Pharmacological Treatments for Depressive Disorders in Primary Care: Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Ann Fam Med* 2015;13:69-79. doi: 10.1370/afm.1687
European Medicines Agency. CHMP ASSESSMENT REPORT O ANTIDEPRESSANTS. London, 30 May 2008 EMEA/CHMP/266019/2008.