

¿Son eficaces los antidepresivos? Are antidepressants effective?

Hernán Silva I.¹

Los antidepresivos de nueva generación son esencialmente ineficaces para tratar las depresiones moderadas o severas. Estadísticamente no es muy diferente la mejoría que experimentan estos pacientes con medicamentos o con placebo. Sólo en enfermos con depresiones más extremas, la eficacia de los antidepresivos parece significativa. Sin embargo, la aparente eficacia en este grupo no se debería a la efectividad del medicamento, sino a una menor respuesta al placebo. En consecuencia existiría poca evidencia para prescribir antidepresivos, excepto en aquellos pacientes que sufren cuadros depresivos muy severos, siempre que hayan fracasado los tratamientos alternativos. Estas son las conclusiones a las que llegó el estudio del Dr. Kirsch y un equipo de investigadores procedentes de universidades británicas, canadienses y estadounidenses, publicado en PLoS Medicine en Febrero del 2008¹.

Como era de esperar, el tema fue rápidamente tomado por los medios de comunicación y generó una polémica en el ámbito psiquiátrico internacional. Pero, ¿Cómo llegaron el Dr. Kirsch y colaboradores a estas conclusiones y cuál es el alcance real para los clínicos?

El estudio está basado en los ensayos clínicos presentados como evidencias a la Food and Drug Administration (FDA) para la aprobación de antidepresivos de nueva generación. Analizaron tanto estudios publicados como no publicados, para evitar sesgos, porque en general tienden a publicarse aquellos trabajos que exhiben resultados positivos. Se trataba de estudios de doble ciego, controlados con placebos, en pacientes con un trastorno depresivo unipolar, acorde a los cri-

terios del Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM). El análisis incluyó información sobre fluoxetina, velafaxina, nefazodona y paroxetina. Se excluyeron la sertralina y el citalopram porque algunos estudios con estos fármacos no contenían toda la información requerida. Se empleó meta-análisis para establecer las diferencias surgidas entre respuesta al uso de fármacos y placebo, en comparación a la condición inicial de la depresión. De 47 estudios considerados inicialmente, sólo 37 fueron incluidos en este análisis, que dispuso de 5.133 pacientes, de los cuales 3.292 recibieron fármacos y 1.841 placebo. De acuerdo a la escala de depresión de Hamilton obtuvieron un promedio de mejoría de 9,60 para el grupo que recibió fármacos y 7,80 para el grupo con placebo. La diferencia de 1,80 es estadísticamente significativa.

Sin embargo, el concepto de significación clínica es muy importante, porque un fármaco puede mostrar superioridad estadística sobre el placebo, pero esa diferencia favorable puede no tener relevancia clínica. La significación estadística sólo da respuestas positivas o negativas (por ejemplo $p < 0,05$ es significativo y $> 0,05$ no), pero no comunica la magnitud del efecto. En cambio, si lo hace el tamaño del efecto (effect size) propuesto por el Nacional Institute for Clinical Excellence (NICE) del Reino Unido² con valores de 0,2, 0,5, y 0,8 para representar un efecto pequeño, medio y grande, respectivamente. NICE eligió arbitrariamente el valor "medio" de 0,5 como punto de corte, bajo el cual consideraba que el beneficio de un fármaco no es clínicamente significativo. Para el NICE la diferencia media

¹ Clínica Psiquiátrica Universitaria, Universidad de Chile.

estandarizada (d) entre la mejoría producida por el fármaco y por el placebo debe ser de 0,50 y en el estudio de Hirsch y colaboradores fue de sólo 0,32, por lo que el efecto terapéutico de los antidepresivos de nueva generación se encontraban por debajo de los criterios de significación clínica recomendados.

Turner y colaboradores en Enero del año 2008 publicaron en *The New England Journal of Medicine* un artículo sobre la publicación selectiva de estudios con antidepresivos y su influencia en la eficacia aparente³. En su estudio también utilizaron trabajos de la FDA de 12 antidepresivos y un universo de 12.564 pacientes. El 31% de estos estudios no habían sido publicados y, salvo escasas excepciones, correspondían a resultados negativos. En cambio entre los estudios publicados, el 94% exhibía resultados positivos. No está determinado si en el sesgo de las publicaciones la responsabilidad era de los autores y patrocinadores, o de los editores de las revistas y sus revisores. El meta-análisis de los 74 estudios seleccionados, publicados y no publicados, entregó cifras muy similares a lo encontrado por Hirsch. En los análisis de Turner la diferencia entre fármaco y placebo era de 0,31, mientras que en el estudio de Hirsch fue de 0,32.

Aunque los resultados son altamente concordantes, la interpretación fue muy diferente. Turner y colaboradores concluyeron que todos los antidepresivos son superiores al placebo, aunque su eficacia real suela ser menor a la de los resultados publicados.

Tan opuesta conclusión surge del modo en que es interpretado el criterio establecido por la NICE. Turner y Rosenthal señalaron que se estaba tratando una medida continua, como es el tamaño del efecto terapéutico, como si se tratara de un “todo o nada”⁴ y es lo que hace errar a Kirsch y colaboradores al comparar el tamaño del efecto de 0,32 con 0,50 y concluir que los beneficios de los antidepresivos no tienen significación clínica. Cuando la realidad es que la definición de NICE fue arbitraria para los términos “pequeño”, “medio” y “grande”, estableciendo sólo una relación de uno con otro, pero de du-

dosa utilidad para definir la eficacia de un fármaco⁴. El tratamiento de una variable continua como si fuese discontinua es lo que lleva a Kirsch y colaboradores a concluir, que los antidepresivos son ineficaces. También resulta muy discutible la recomendación de estos autores en el sentido que los antidepresivos sean utilizados sólo cuando hayan fracasado los tratamientos alternativos. Sin que Kirsch y colaboradores especifiquen a que tratamientos se refieren, se puede inferir que tuvieron en mente la psicoterapia. Sabemos que el uso de antidepresivos conlleva que su eficacia halla sido demostrada con estudios bien diseñados, como los utilizados en los meta-análisis comentados. En el caso de la psicoterapia, por ejemplo, no se dispone de un registro como el de psicofármacos que mantiene la FDA. De manera que es imposible hacer meta-análisis de las investigaciones de procedimientos terapéuticos alternativos. ¿No existirán sesgos también en la publicación de los resultados de las terapias alternativas?

Además, cuando se analizan los estudios terapéuticos en depresión es necesario tener en mente las limitaciones de la nosología en uso. Existen evidencias suficientes para concluir que el constructo “depresión mayor” es heterogéneo y probablemente incluye cuadros con fisiopatología diferente. La depresión melancólica (antigua “depresión endógena”) parece constituir un grupo más homogéneo, que presenta alteraciones fisiopatológicas más definidas y una buena respuesta, más consistente, a los antidepresivos. En cambio, otros cuadros se encuentran más cercanos a los trastornos adaptativos y, probablemente, tienen mejor respuesta a las intervenciones psicoterapéuticas. Los estudios farmacológicos incluyen a ambos tipos de pacientes y son tratados como si fueran un grupo homogéneo, lo que puede influir en los resultados.

Por otra parte, los clínicos saben que los resultados de los estudios clínicos sólo constituyen un marco de referencia cuando tratan casos individuales. Son las características y peculiaridades de cada enfermo las que hacen que en algunos casos se indique psicoterapia, fármacos, la combinación de ambos y a veces incluso sólo la reco-

mentación de cambiar hábitos de vida y evitar los factores de riesgo.

La respuesta a los antidepresivos varía mucho de un enfermo a otro. En la actualidad no disponemos de buenos predictores de respuesta a los antidepresivos. La prescripción suele basarse en factores tales como las características del cuadro clínico y los antecedentes personales y familiares de buena o mala respuesta a un fármaco. En el futuro se espera contar con exámenes de laboratorio que guíen más certeramente la prescripción. Eso es lo que pretende la farmacogenómica, una nueva disciplina que emplea la información genética para predecir la respuesta a los tratamientos y la posibilidad de experimentar efectos adversos⁵. El objetivo es llegar a una medicina personalizada, en la que los actuales tratamientos por ensayo-error sean reemplazados por una terapéutica a la medida del caso individual.

A nuestro juicio, el contar con una nosología más refinada que la actual y el empleo de herramientas como la farmacogenómica, podrá permitirnos sortear mejor las agitadas aguas de la actual polémica sobre la eficacia de los antidepresivos.

Referencias

1. Kirsch I, Deacon B J, Huedo-Medina T B, Scoboria A, Moore T J, Jonson B T. Initial severity and antidepressants benefits: A meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PloS Med* 2008; 5: e45.
2. National Institute for Health and Clinical Excellence. Depression: management of depression in primary and secondary care. Clinical Practice Guideline CG23, 2004. www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/cg023fullguideline.pdf.
3. Turner E H, Matthews A M, Linardatos E, Tell R A, Rosenthal R. Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *N Engl J Med* 2008; 358: 252-60.
4. Turner E H, Rosenthal R. Efficacy of antidepressants. Is not an absolute measure, and it depends on how clinical significance is defined. *BMJ* 2008; 336: 516-7.
5. Silva H (editor). Genética y farmacogenómica en psiquiatría. Ediciones de la Sociedad de Neurología, Psiquiatría y Neurocirugía, Santiago de Chile, 2007.