

Tratamiento con 21 fármacos antidepresivos para el tratamiento agudo de trastorno depresivo mayor: revisión sistemática

Autor: M^a Victoria Taillefer Aguanell

FEA Psiquiatría

Unidad hospitalización Salud mental Hospital La Línea

Revista original: 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. Published: February 21, 2018.

[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(17\)32802-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(17)32802-7/fulltext)

ABSTRACT

El trastorno depresivo mayor del adulto, es uno de los trastornos psiquiátricos más comunes, gravosos y costosos en todo el mundo. Existen tratamientos farmacológicos y no farmacológicos; sin embargo, debido a la insuficiencia de recursos, los antidepresivos se utilizan con más frecuencia que las intervenciones psicológicas. La prescripción de estos agentes debe basarse en la mejor evidencia disponible. El presente estudio se trata de un metaanálisis llevado a cabo por investigadores del departamento de psiquiatría de la universidad de Oxford, de la universidad de kyoto, de la universidad de Berna, universidad descartes de Paris, Universidad de Munich, universidad de Nijmegen, holanda y universad de Portland, USA. Fue publicado en la revista The lancet en 2018. El objetivo de los investigadores fue actualizar y ampliar nuestro trabajo anterior para comparar y clasificar los antidepresivos para el tratamiento agudo de adultos con trastorno depresivo mayor unipolar.

Background: Major depressive disorder is one of the most common, burdensome, and costly psychiatric disorders worldwide in adults. Pharmacological and non-pharmacological treatments are available; however, because of inadequate resources, antidepressants are used more frequently than psychological interventions. Prescription of these agents should be informed by the best available evidence. The present study is a meta-analysis carried out by researchers from the Department of Psychiatry at the University of Oxford, the University of Kyoto, the University of Bern, descartes University of Paris, the University of Munich, the University of Nijmegen, the Netherlands, and the University of Portland, USA. It was published in the journal The lancet in 2018. The aim of the researchers was to update and extend our previous work to compare and rank antidepressants for the acute treatment of adults with unipolar major depressive disorder.

Especialidades

Psiquiatría
Neurología
Farmacología
Estadística

PALABRAS CLAVE:

Antidepresivos
Metanálisis
Trastorno depresivo mayor

KEYWORDS:

Antidepressants
Metanalysis
Major depressive disorder

ARTÍCULO

Se realizó una revisión sistemática y un metanálisis en red. Se realizaron búsquedas en el Cochrane Central Register of Controlled Trials, CINAHL, Embase, la base de datos LILACS, MEDLINE, MEDLINE In-Process, PsycINFO, los sitios web de las agencias reguladoras y los registros internacionales de ensayos controlados aleatorios, doble ciego, publicados y no publicados, desde su inicio hasta el 8 de enero de 2016.

Se incluyeron ensayos controlados con placebo y directos de 21 antidepresivos utilizados para el tratamiento agudo del adultos (≥ 18 años de edad y de ambos sexos) con trastorno depresivo mayor diagnosticado según criterios operacionalizados estándar. Se excluyeron los ensayos cuasialeatorios y los ensayos incompletos o que incluían un 20% o más de participantes con trastorno bipolar, depresión psicótica o depresión resistente al tratamiento; o pacientes con una enfermedad médica grave concomitante. Se extrajeron los datos siguiendo una jerarquía predefinida. En el metanálisis en red, se utilizaron los datos a nivel de grupo. Se evaluó el riesgo de sesgo de los estudios de acuerdo con el Manual Cochrane para las Revisiones Sistemáticas de Intervenciones, y la certeza de las pruebas mediante el marco de Evaluación, Desarrollo y Valoración de las Recomendaciones. Los resultados primarios fueron la eficacia (tasa de respuesta) y la aceptabilidad (interrupciones del tratamiento por cualquier causa). Se estimaron las odds ratios (OR) de conjunto mediante metanálisis por pares y de red con efectos aleatorios. Este estudio está registrado en PROSPERO, con el número CRD42012002291.

Resultados: Se identificaron 28 552 citas y de éstas se incluyeron 522 ensayos con 116 477 participantes. En cuanto a la eficacia, todos los antidepresivos fueron más efectivos que el placebo, con OR que oscilaron entre 2-13 (intervalo creíble [IC] del 95% 1-89-2-41) para la amitriptilina y 1-37 (1-16-1-63) para la reboxetina. Para la aceptabilidad, sólo la agomelatina (OR 0-84, CrI del 95% 0-72-0-97) y la fluoxetina (0-88, 0-80-0-96) se asociaron con menos abandonos que el placebo, mientras que la clomipramina fue peor que el placebo (1-30, 1-01-1-68). Cuando se consideraron todos los ensayos, las diferencias en las OR entre los antidepresivos oscilaron entre 1-15 y 1-55 para la eficacia y entre 0-64 y 0-83 para la aceptabilidad, con amplios CrI en la mayoría de los análisis comparativos. En los estudios cara a cara, agomelatina, amitriptilina, escitalopram, mirtazapina, paroxetina, venlafaxina y vortioxetina fueron más eficaces que otros antidepresivos (rango de OR 1-19-1-96), mientras que fluoxetina, fluvoxamina, reboxetina y trazodona fueron los fármacos menos eficaces (0-51-0-84). En cuanto a la aceptabilidad, la agomelatina, el citalopram, el escitalopram, la fluoxetina, la sertralina y la vortioxetina fueron más tolerables que otros antidepresivos (rango de OR 0-43-0-77), mientras que la amitriptilina, la clomipramina, la duloxetina, la fluvoxamina, la reboxetina, la trazodona y la venlafaxina tuvieron las tasas de abandono más altas (1-30-2-32). 46 (9%) de los 522 ensayos fueron calificados como de alto riesgo de sesgo, 380 (73%) ensayos como moderados y 96 (18%) como bajos; y la certeza de la evidencia fue de moderada a muy baja.

Interpretación: Todos los antidepresivos fueron más eficaces que el placebo en adultos con trastorno depresivo mayor. Se encontraron menores diferencias entre los fármacos activos

cuando se incluyeron en el análisis los ensayos controlados con placebo, mientras que hubo más variabilidad en la eficacia y la aceptabilidad en los ensayos cara a cara. Estos resultados deberían servir para la práctica basada en la evidencia e informar a los pacientes, los médicos, los elaboradores de directrices y los responsables políticos sobre los méritos relativos de los diferentes antidepresivos.

COMENTARIO

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 con 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".

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.

Por último, los autores son conscientes de un aspecto 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.

Por todo ello, en la actualidad la elección del antidepresivo no se debe tanto a la eficacia, sino a otras cuestiones como el perfil de efectos secundarios, la preferencia del paciente o la existencia de comorbilidades orgánicas. La medicación siempre debe considerarse junto con otras opciones, como las terapias psicológicas, cuando estén disponibles. Los pacientes deben ser conscientes de los beneficios potenciales de los antidepresivos y siempre hablar con los médicos sobre el tratamiento más adecuado para ellos individualmente.

BIBLIOGRAFÍA

- GBD 2013 DALYs and HALE Collaborators, Murray CJ, Barber RM, et al. Global, regional, and national disability-adjusted life years (DALYs) for 306 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 188 countries, 1990–2013: quantifying the epidemiological transition. *Lancet* 2015; 386: 2145–91.
- GBD 2015 DALYs and HALE Collaborators. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 315 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE), 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016; 388: 1603–58.
- WHO. Depression: fact sheet. Geneva: World Health Organisation, 2017. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs369/en/> (accessed Sept 21, 2017).

- Ioannidis JP. Effectiveness of antidepressants: an evidence myth constructed from a thousand randomized trials? *Philos Ethics Humanit Med* 2008; 3: 14.
- Harmer CJ, Duman RS, Cowen PJ. How do antidepressants work? New perspectives for refining future treatment approaches. *Lancet Psychiatry* 2017; 4: 409–18.
- Higgins JP, Welton NJ. Network meta-analysis: a norm for comparative effectiveness? *Lancet* 2015; 386: 628–30.
- Hróbjartsson A, Thomsen AS, Emanuelsson F, et al. Observer bias in randomized clinical trials with measurement scale outcomes: a systematic review of trials with both blinded and nonblinded assessors. *CMAJ* 2013; 185: E201–11

AUTOEVALUACIÓN

1. Según los resultados publicados del presente estudio, selecciona la opción correcta:
 - a) Algunos antidepresivos, como el escitalopram, la mirtazapina, la paroxetina, la agomelatina y la sertralina tuvieron una respuesta relativamente más alta y una tasa de abandono más baja que los otros antidepresivos.
 - b) La paroxetina es el tratamiento de elección de la depresión en la población infantil.
 - c) Los antidepresivos generalmente producen un efecto completo después de una semana de tratamiento.
 - d) La reboxetina, la trazodona y la fluvoxamina se asociaron con perfiles de eficacia y aceptabilidad generalmente superiores en comparación con los otros antidepresivos.