

¿Son todos los antidepresivos iguales?

M^a del Camino Pérez Hernández
R2 MFyC, CS Puerto de la Torre
Sesión de psiquiatría
22 de Febrero de 2010

Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis

***Andrea Cipriani**, Toshiaki A Furukawa, Georgia Salanti, John R Geddes, Julian P T Higgins, Rachel Churchill, Norio Watanabe, Atsuo Nakagawa, Ichiro M Omori, Hugh McGuire, Michele Tansella, Corrado Barbui*

Comparación de eficacia y tolerabilidad de 12 antidepresivos de nueva generación: un meta-análisis de tratamientos múltiples

PUNTOS CLAVES DEL ARTÍCULO DE CIPRIANI

- **Antecedentes:** los meta-análisis convencionales han mostrado resultados incoherentes para la eficacia de los antidepresivos de segunda generación. Por lo tanto hicimos un meta-análisis de tratamientos múltiples, que explica tanto comparaciones directas como indirectas, para evaluar la eficacia de 12 antidepresivos de nueva generación sobre la depresión mayor.

- **Métodos:** sistemáticamente repasamos 117 ensayos randomizados controlados (25.928 participantes) desde 1991 hasta el 30 de noviembre de 2007, los cuales comparaban cualquiera de los **antidepresivos siguientes** (en el rango de dosis terapéuticas para el tratamiento agudo de la depresión mayor unipolar en adultos):

- 
- Bupropion
 - Citalopram
 - Duloxetina
 - Escitalopram
 - Fluoxetina
 - Fluvoxamina
 - Milnacipran
 - Mirtazapina
 - Paroxetina
 - Reboxetina
 - Sertralina
 - Venlafaxina

Los **resultados principales** eran la proporción de pacientes que respondieron o abandonaron el tratamiento asignado. El **análisis** fue hecho por *intención de tratar*.

- **Conclusiones:** Mirtazapina, escitalopram, venlafaxina, y sertralina eran significativamente más eficaces que duloxetina (Odds Ratio: 1·39, 1·33, 1·30 y 1·27, respectivamente), fluoxetina (1·37, 1·32, 1·28, y 1·25, respectivamente), fluvoxamina (1·41, 1·35, 1·30, y 1·27, respectivamente), paroxetina (1·35, 1·30, 1·27, y 1·22, respectivamente), y reboxetina (2·03, 1·95, 1·89, y 1·85, respectivamente).

Reboxetina era significativamente menos eficaz que todos los otros antidepresivos probados. **Escitalopram** y **sertralina** mostraron el mejor perfil de tolerabilidad, conduciendo significativamente a menos abandonos que *duloxetina*, *fluvoxamina*, *paroxetina*, *reboxetina*, y *venlafaxina*.

- **Interpretación:** existen diferencias clínicas significativas entre antidepresivos comúnmente prescritos tanto para **eficacia** como para la **tolerabilidad** a favor de *escitalopram* y *sertralina*. **Sertralina** podría ser la mejor opción cuando iniciamos el tratamiento de la depresión moderada-severa en adultos, porque tiene el mejor balance entre beneficios, tolerancia y coste de adquisición.
- **Financiación:** Ninguna.

Are all antidepressants equal?

G Gartlehner and B N Gaynes

¿SON TODOS LOS ANTIDEPRESIVOS IGUALES?

- Los médicos de primaria y los psiquiatras manejan a la mayoría de pacientes que sufren la fase aguda del episodio depresivo mayor (EDM). Para la mayor parte de pacientes, el tratamiento antidepresivo es la primera opción. Los antidepresivos de segunda generación (**SGAs**) se han convertido el tratamiento de elección debido a su **mayor tolerabilidad**, el **menor riesgo de mortalidad** y la **eficacia similar** comparada con los antidepresivos de primera generación.

- Los **clínicos** que prescriben SGAs se enfrentan a multitud de **opciones de fármacos** y son el objetivo de amplias campañas publicitarias por la industria farmacéutica. En 2007, tres de los 20 fármacos de **mayor venta** en los EE.UU. eran **antidepresivos** entre ellos **venlafaxina** y **duloxetina**. Algunos de estos fármacos están ahora disponibles como **genéricos**, otros tienen aún protección sobre su patente (Duloxetina y Escitalopram). El estudio conducido por **Cipriani** y colegas abordó un desafío permanente para los médicos: ***Cómo escoger entre fármacos antidepresivos y seleccionar el mejor para un paciente que sufre un episodio de depresión mayor.***

CIPRIANI

DISEÑO DE ESTUDIO Y MÉTODOS:

- Sólo ensayos controlados randomizados.
- Revisiones de depresión, ansiedad y neurosis en la Cochrane.
- Contactaron con empresas farmacéuticas, agencias reguladoras e investigadores para adquirir datos inéditos o que faltaban.
- **Meta-análisis de ttos múltiples**, que permite la integración de datos de comparaciones directas y comparaciones indirectas.

CRITICA

■ **Comparaciones indirectas:** su uso implica:

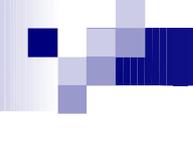
-**poblaciones similares:** los estudios incluían poblaciones de edades muy diferentes, las 2/3 partes mujeres.

-**diseño de estudio similar:** hay estudios de 2 brazos, 3 y hasta estudios multibrazo. Además mezcla estudios con criterios de inclusión muy rígidos con otros de menor validez interna.

-**dosificaciones comparables:** Sí, utilizaron una versión modificada de la publicada por Gartlehner y colegas.

-**tiempo de seguimiento parecido:** entorno a 8 semanas.

-**medir los efectos del tto usando los mismos resultados.**



Cuando se utilizan **comparaciones indirectas** los resultados no son tan válidos y fiables como cuando se utilizan ensayos controlados aleatorizados. Por tanto hay que ser más cauteloso en la interpretación de los resultados.

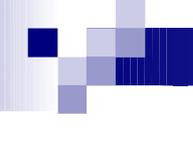
CIPRIANI

RESULTADOS PRIMARIOS

- **RESPUESTA al TTO:** definida como la proporción de pacientes que presenta una reducción de al menos el 50% de la puntuación inicial en la escala Hamilton (HAM-D), en la escala Montgomery-Asberg (MADRS) o en la Impresión Clínica Global.
- **TASAS de ABANDONO del TTO.**
- **En 8 semanas.**

CRÍTICA

- **RESPUESTA al TTO:** al utilizar **comparaciones indirectas**, para obtener resultados válidos, un resultado en una escala tendría que igualar al resultado en la otra escala, sin embargo las equivalencias entre estas escalas no son perfectas. Las **correlaciones de Pearson** entre la HAM-D y la MADRS oscila de **0.68 a 0.88** (una concordancia **perfecta** sería igual a **1**).

- 
- 
- **TASAS de ABANDONO del TTO:** Cipriani utiliza **tasas totales de abandono**. Lo cual no es una medida adecuada de tolerabilidad o seguridad ya que la remisión o la falta de eficacia también pueden ser causas de abandono y enmascaran diferencias importantes en los efectos secundarios de los fármacos.

CIPRIANI

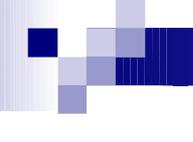
- Utiliza Ensayos controlados aleatorizados.
- Utiliza como medida de efecto Odds Ratio.
- Utiliza el análisis por intención de tratar.
- Utiliza valores de $p < 0.05$ e Intervalos de Confianza del 95%, excluyendo el 1.
- Hace una publicación en la red de todo el estudio con todos los datos utilizados para el mismo.

CRITICA

- El mismo artículo de Cipriani reconoce las limitaciones metodológicas del abordaje.
- Así pone de manifiesto que muchos de los ensayos utilizados no aportaban información adecuada sobre la asignación aleatoria y el enmascaramiento.
- **Sesgo de patrocinio:** aunque el artículo de Cipriani no ha sido financiado por empresas farmacéuticas, sí lo están muchos de los estudios comparativos que incluye.

- Utiliza como **medida de efecto Odds Ratio** en lugar de **riesgo relativo**. En los ensayos clínicos al igual que en los estudios de cohortes se utiliza Riesgo Relativo, que es la medida de la fuerza de asociación; sin embargo la Odds Ratio calcula la fuerza de asociación de forma indirecta.

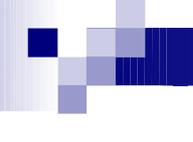
Los médicos tendemos a interpretar odds ratio como riesgo relativo sobreestimando su importancia clínica. Así se produce una **exageración y sobreestimación de las diferencias relatadas por Cipriani.**

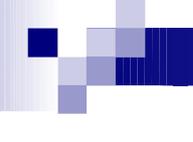
- 
- 
- Es importante reconocer su buena voluntad proporcionando el acceso libre al conjunto de los datos, lo cual garantiza un grado de transparencia que raras veces existe en revisiones sistemáticas.

OTROS PUNTOS A DESTACAR

- El estudio de Cipriani tuvo un **importante impacto**, no sólo por el asentimiento que proclamaba sino también por el medio en que se difundió. **The Lancet** es una revista de alto prestigio muy respetada. Al parecer su publicación fue acompañada por un editorial poco crítico, más bien todo lo contrario.

- Otro **factor** a tener en cuenta es el **económico**. En todo esto la industria farmacéutica juega un papel muy importante. La aseveración de Cipriani podría suponer importantes beneficios económicos para los laboratorios que comercializan los correspondientes antidepresivos.
- Aunque la mayoría de antidepresivos cuentan con **genéricos**, algunos aún conservan la protección de su patente, entre ellos **Escitalopram** y Duloxetina.

- 
- Hasta ahora el acuerdo general era que todos los SGAs tenían una eficacia y efectividad similar.
 - El Colegio de Médicos Americano sugería que para el tto del EDM los médicos escogiesen basándose en diferencias en cuanto a los efectos adversos conocidos y el coste. Después de repasar el estudio de Cipriani sigue manteniendo la misma sugerencia.

- 
- 
- El **ensayo STAR*D** (Alternativas Secuenciadas de Tto para el Alivio de la Depresión) sugiere que los fármacos en sí son menos importantes que la supervisión de los síntomas del paciente, los efectos secundarios y el ajuste de la dosis, incluyendo el cambio o la adición de nuevos fármacos.

OPINIÓN PERSONAL

- Estoy bastante de acuerdo con el ensayo STAR*D.
- Los ensayos clínicos son importantes. Pero la práctica clínica diaria es la que nos aporta más información.
- No tratamos enfermedades sino pacientes muy diferentes entre sí. No creo que haya un antidepresivo ideal más efectivo que los todos los demás.



Sino, ¿por qué no toman todos los pacientes con depresión el mismo tto?

- Lo que sí creo es que hay un fármaco, un tto, más efectivo (ideal) para cada paciente.
- En fin, creo que de esto sabéis vosotros mucho más que yo!!!!!!!