

CONTROVERSIAS ACERCA DE LA EFECTIVIDAD DE LOS ANTIDEPRESIVOS

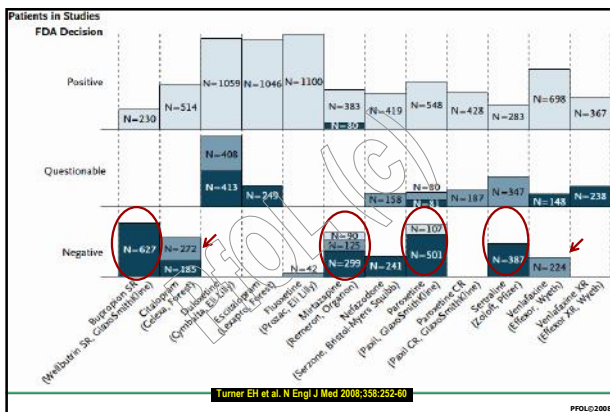
Jorge M Tamayo, MD, BMSS

Inicio de la Controversia: Aparente Publicación Selectiva de Estudios con Antidepresivos que Influyó en su Aparente Eficacia

- Revisiones de estudios para la FDA de 12 antidepresivos (12.564 pacientes).
- De los 74 estudios registrados ante la FDA, 31% (n=3.449) no fueron publicados.
- Aparentemente, 94% de los estudios publicados fueron positivos. Al incluir todos los estudios de la FDA, 51% fueron positivos.
- Los autores NO pudieron determinar si el sesgo se debe a problemas en el sometimiento de los artículos por parte de los autores o las compañías farmacéuticas, o a decisiones de los editores de las revistas o de los revisores, o ambos.
- Los autores no reconocen la publicación de los estudios de las farmacéuticas en la página independiente del gobierno de EUA: clinicalreports.gov

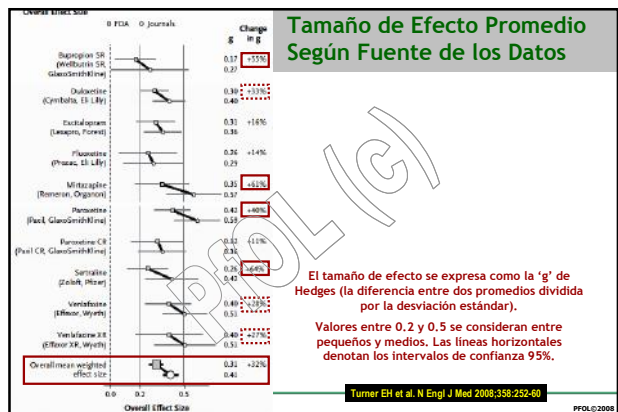
Turner EH et al. N Engl J Med 2008;358:252-60

PPOL2008



Turner EH et al. N Engl J Med 2008;358:252-60

PPOL2008



Tamaño de Efecto Promedio Según Fuente de los Datos

El tamaño de efecto se expresa como la 'g' de Hedges (la diferencia entre dos promedios dividida por la desviación estándar).
Valores entre 0.2 y 0.5 se consideran entre pequeños y medios. Las líneas horizontales denotan los intervalos de confianza 95%.

Turner EH et al. N Engl J Med 2008;358:252-60

PPOL2008

Retos con El Efecto Placebo en los Estudios Clínicos con Antidepresivos

- Sitios de estudio bajo presión para ingresar sujetos
- "regresión estadística al promedio" en pacientes con curso fluctuante que son ingresados en su momento de mayor severidad
- La "psicoterapia encubierta" o el sentimiento de ser ayudado en alguna forma (pacientes sensibles al trato)
- Una alta tasa de abandonos al inicio del estudio. LOCF puede sugerir tamaños de efecto menores si los pacientes abandonan por eventos adversos o falta de respuesta antes del tiempo requerido para esta (especialmente con ISRS)

Montgomery SA. Eur Neuropsychol 1999;9:271-276; Faries DE et al. J Clin Psychopharmacol 2001;21:561-568

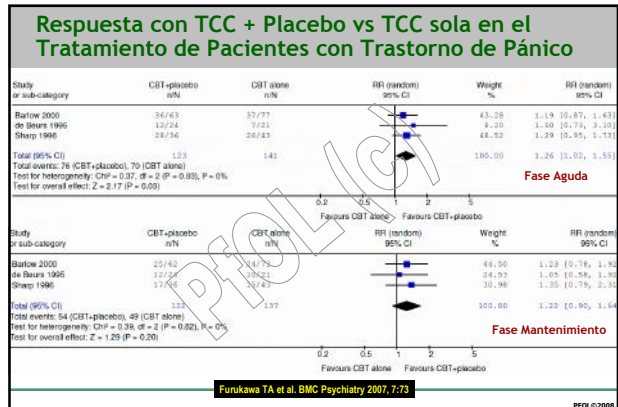
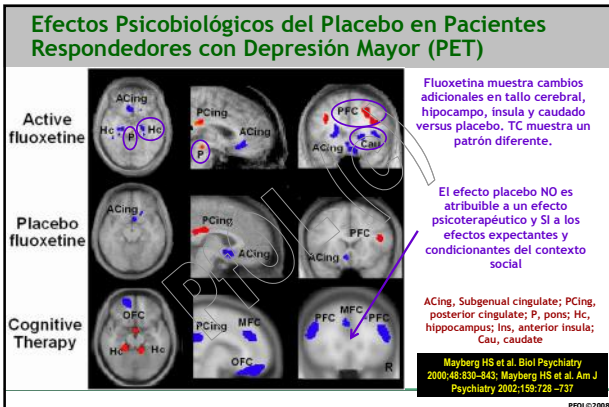
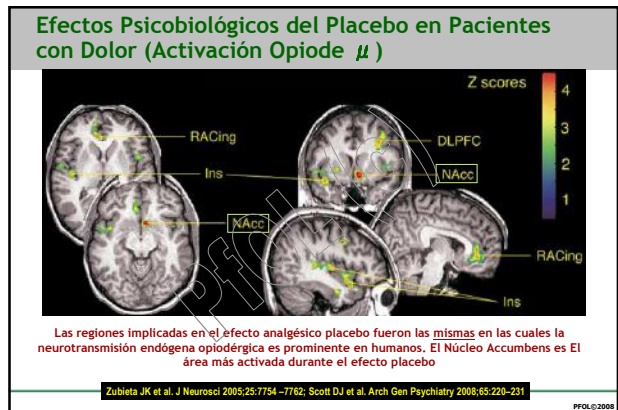
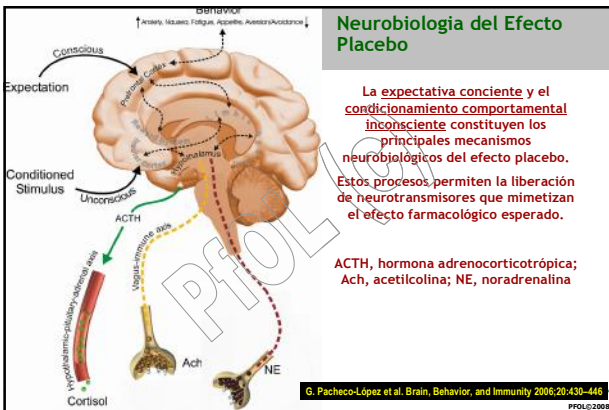
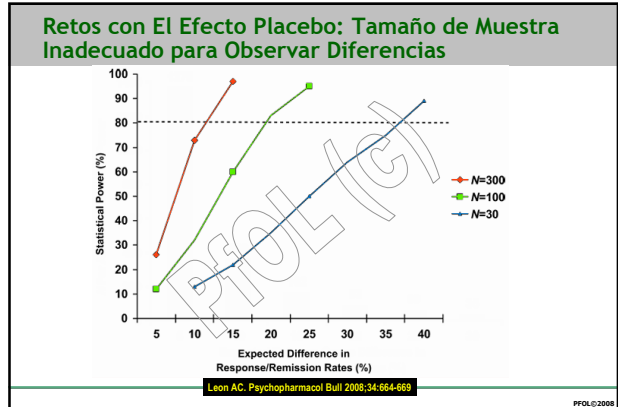
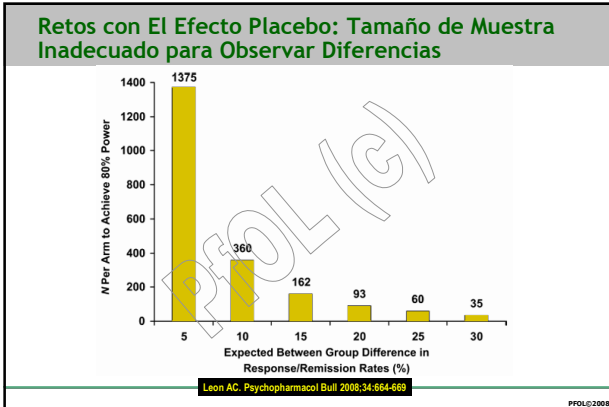
PPOL2008

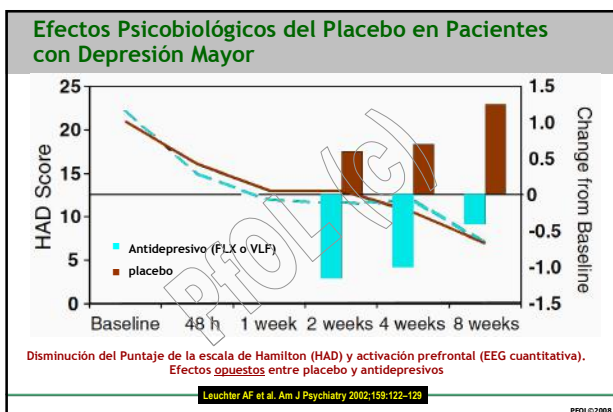
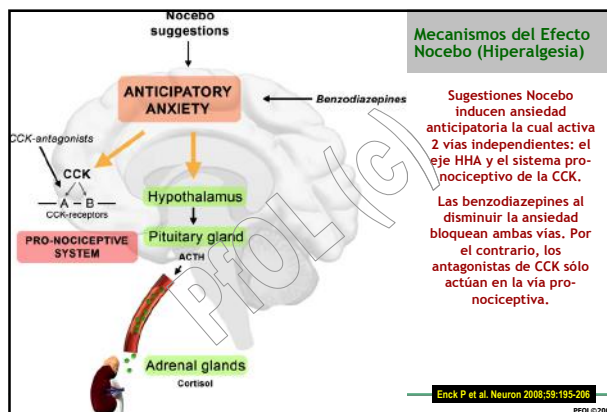
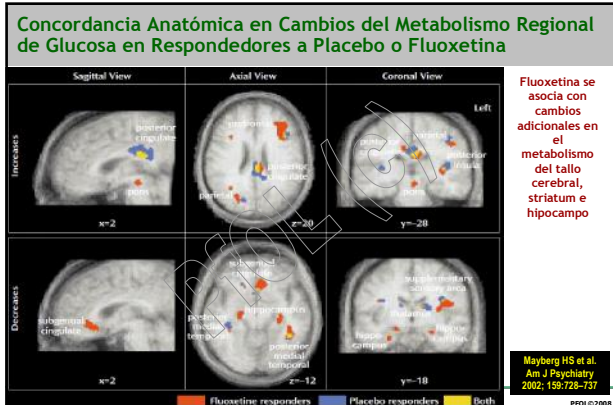
Estrategias de Diseño para Reducir el Efecto Placebo

- Diseño cruzado: modelo abolido por la dificultad para mantener el ciego
- Diseño con múltiples "cross-overs" (>2) doble-cegos
- Periodo inicial con placebo para todos los pacientes (1 a 2 semanas) "placebo run-in period"
- La mitad de cada grupo en placebo o medicamento recibe información falsa sobre el tratamiento recibido (no ético en depresión)
- Tratamiento oculto: el paciente recibe el medicamento sin aviso en términos de tiempo y dosis
- Paradigma de libre escogencia: el paciente decide en forma ciega el grupo de tabletas o cápsulas a tomar

Faries DE et al. J Clin Psychopharmacol 2001;21:561-568; Enck P et al. Neuron 2008;59:195-206

PPOL2008





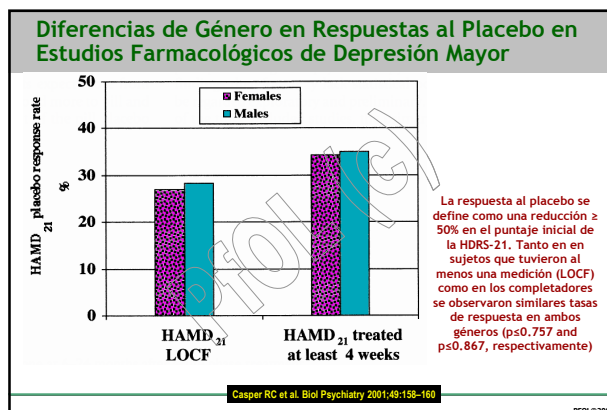
- ### Características Clínicas de los Pacientes con Depresión Mayor que Responden al Placebo
- Pobre mejoría con placebo en: depresión crónica o hiperfuncionamiento del eje HHA (p.ej. depresión psicótica).
 - En 241 pacientes deprimidos moderados a severos que recibieron placebo por 3 a 6 semanas → respondedores = reducción ≥ 50% del puntaje inicial de la HDRS y un puntaje final ≤ 10.
 - La mejoría con placebo se asoció a:
 - Corta duración del episodio depresivo
 - Presencia de un evento precipitante
 - Baja severidad
 - Tipo de depresión: menor, recurrente breve
 - Adecuada respuesta a un antidepresivo previo
- Brown WA et al. Psychiatry Research 1992;41:203-214

Tasas de Respuesta al Placebo Según Recurrencialidad del TDM y Duración del Episodio Actual

Diagnóstico	Duración del Episodio Actual		Total
	≤3 meses	3 a 12 meses	
Depresión Mayor (episodio único)	40.0%	55.5%	47.4%
Depresión mayor (recurrente)	22.2%	12.5%	20.6%
Depresión doble	33.3%	28.6%	45.7%

7 estudios investigando la eficacia terapéutica relativa de viloxazina, fluvoxamina, oxaprotilina, sertralina, nefazadona, moclobemida y ritanserina

Balilk RJ et al. J Psychiatry Neurosci 1995;20:265-270



Tasas de Respuesta al Placebo Según Género y Categoría Diagnóstica

Respuesta al Placebo

Diagnóstico	Hombre	Mujer	Total
Depresión Mayor (episodio único)	30.0%	66.7%	47.4%
Depresión mayor (recurrente)	26.3%	13.3%	20.6%
Depresión doble	41.7%	47.1%	45.7%

7 estudios investigando la eficacia terapéutica relativa de viloxazina, fluvoxamina, oxaprotitina, sertralina, nefazadona, moclobemida y ritanserina

Bialik RJ et al. J Psychiatry Neurosci 1995;20:265-270

PFOL02008

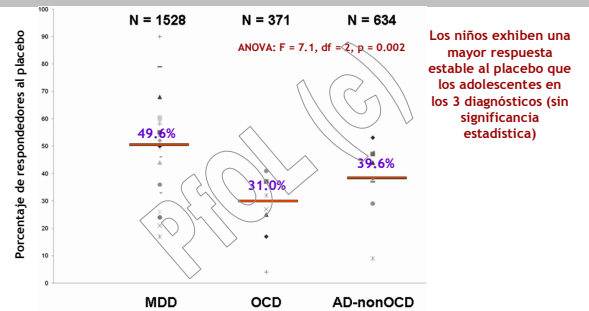
Diferencias de Género en Respuestas al Nocebo en Estudios Farmacológicos de Depresión Mayor

	Mujeres (n = 501; %)	Hombres (n = 375; %)	p
Cualquier evento adverso	71.7	65.6	.065
Dolor	5.6	2.7	.043
Infección	4.6	1.3	.006
Náusea	10.8	5.9	.011
Aumento del apetito	2.0	0.3	.029
Nerviosismo	10.6	5.1	.004
Somnolencia	4.0	7.2	.048
Tembor	2.2	5.1	.024
Asma	0	1.1	.033

Casper RC et al. Biol Psychiatry 2001;49:158-160

PFOL02008

Respuesta al Placebo en Niños y Adolescentes con TDM, TOC u Otros Trastornos de Ansiedad



Cohen D et al. PLoS ONE 2008;3(7):e2632

PFOL02008

Meta-Análisis de las Diferencias en Tasas de Respuesta - ADs vs. Placebo - en Jóvenes con Depresión Mayor¹

Subgrupos	Estudios, n	RR (95% CI)	P	NNT
Tipo de Medicamento				
Todos los antidepresivos	30	1.22 (1.15 - 1.31)	<0.001	9.35
ADTs solamente	14	1.15 (0.98 - 1.34)	0.082	14.49
ISRS solamente	12	1.23 (1.14 - 1.33)	<0.001	8.85
Otros agentes solamente	4	1.27 (1.06 - 1.52)	0.006	7.81
Grupo de edad				
Todos los grupos	10	1.19 (1.09 - 1.30)	<0.001	10.1
Adolescentes solamente	16	1.27 (1.15 - 1.40)	<0.001	8.33
Niños solamente	4	1.11 (0.75 - 1.64)	0.580	21.3

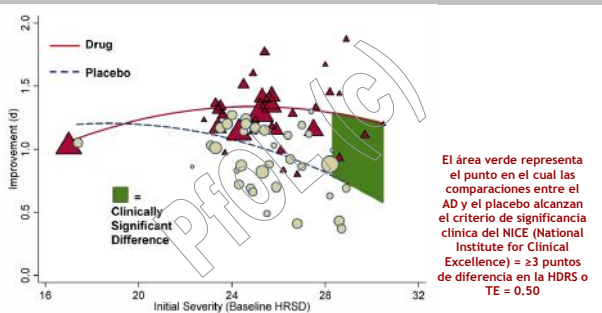
Fluoxetina: RR=1.45, 95% CI 1.24-1.70, NNT=5.8 vs. Otros antidepresivos: RR=1.16, 95% CI 1.06-1.27, NNT=12.2

En adultos RR=1.85 (95% CI 1.67-2.04), NNT=3.5²

1. Tsapakis EM et al. Br J Psychiatry, 2008;193:10-17; 2. Fawcett J & Barkin RL. J Clin Psychiatry 1997;58(suppl 6):32-9

PFOL02008

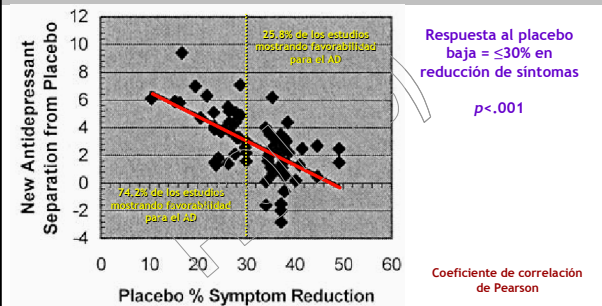
Mejoría Promedio Estandarizada como Función de la Severidad Inicial y el Grupo de Tratamiento (FDA)



Kirsch I et al. PLoS Med 2008;5(2):e45

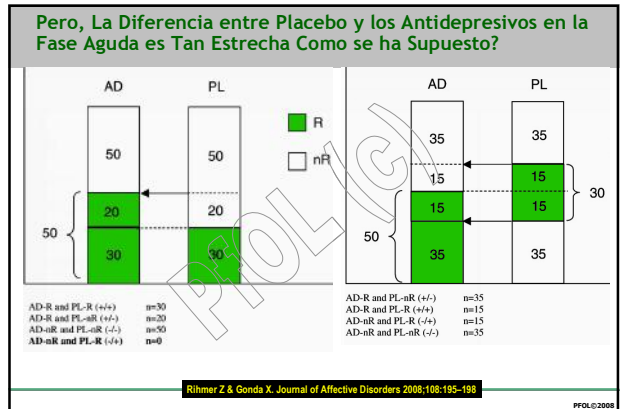
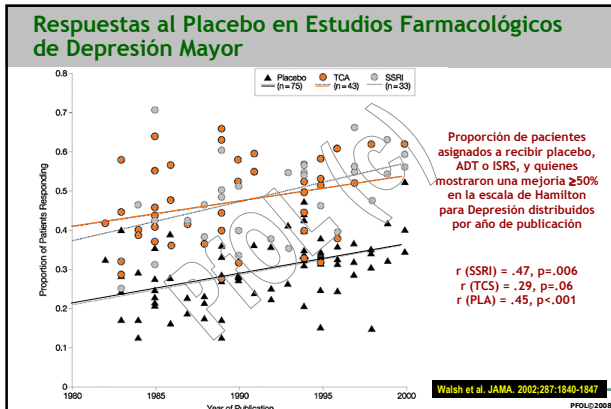
PFOL02008

El Efecto Antidepresivo Varía Según el Tamaño de la Respuesta al Placebo (52 Estudios)



Khan A et al. J Nerv Ment Dis 191:211-210, 2003

PFOL02008



Placebo vs. NO Tratamiento en Diferentes Condiciones. Una Revisión de Cochrane

- Datos de 156 estudios en 46 condiciones clínicas.
- Variables binarias (38 estudios; 4284 pacientes): RR = 0.95 (95% CI: 0.89 - 1.01). Sin resultados significativos en las 4 condiciones estudiadas: dolor, náusea, adicción al cigarrillo y depresión.
- Variables continuas (118 estudios; 7453 pacientes): Hubo un efecto aparente con placebo en dolor (SMD -0.25 (95% CI -0.35 to -0.16)) y fobia (SMD -0.63 (95% CI -1.17 to -0.08)) pero con un riesgo sustancial de sesgo. No hubo resultados significativos en: náusea, adicción al cigarrillo, depresión, sobrepeso, asma, hipertensión, insomnio y ansiedad.
- Conclusiones de los autores: No hay evidencia de que las intervenciones con placebo tengan efectos clínicos importantes.

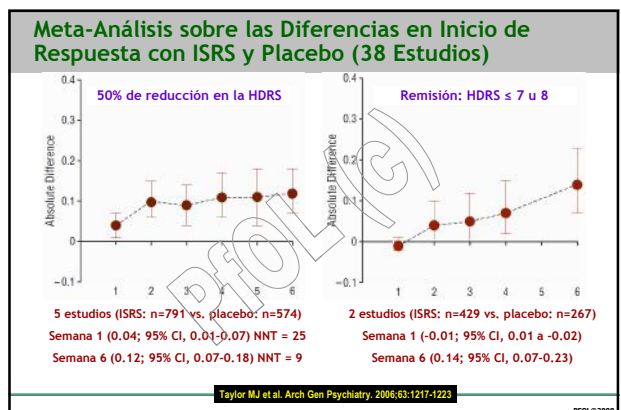
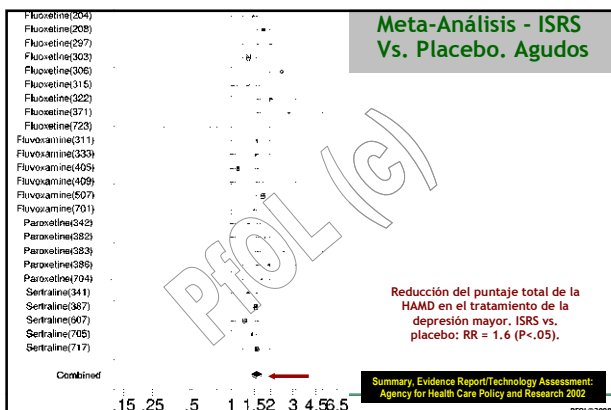
Hróbjartsson A, Gøtzsche PC. Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 2

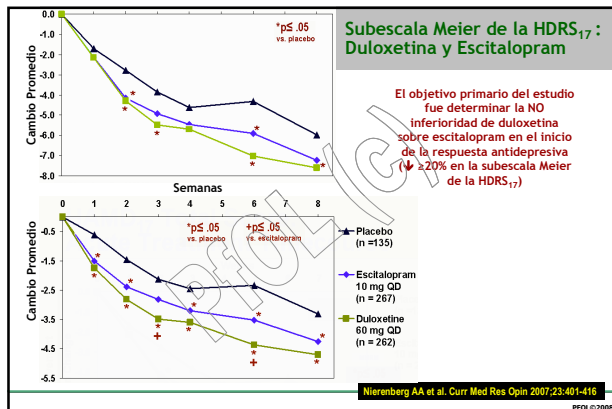
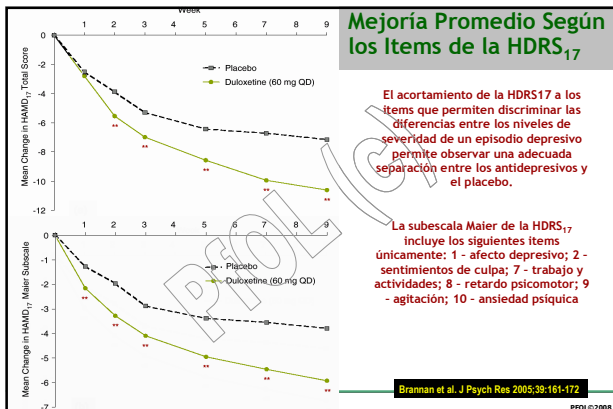
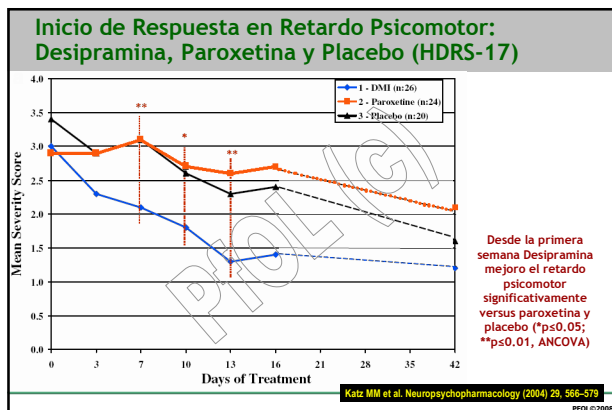
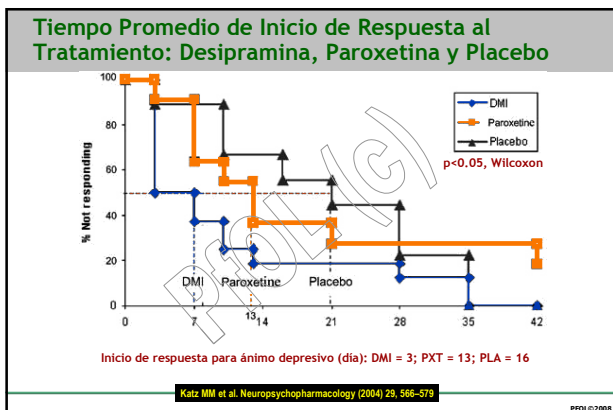
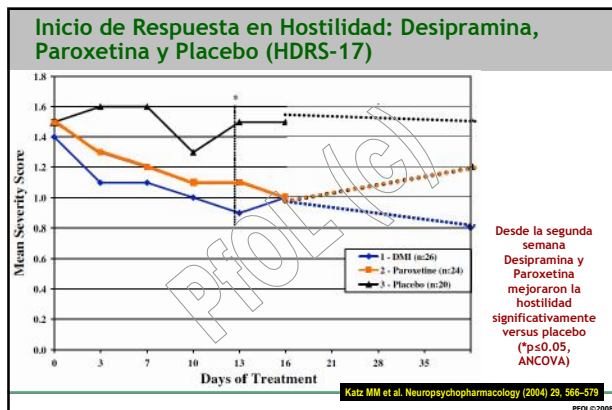
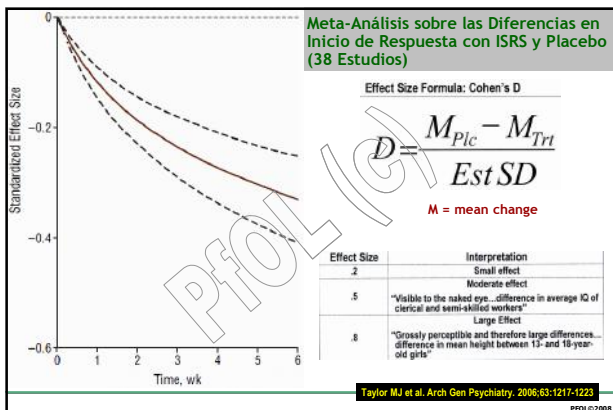
Efectividad del Tratamiento Ambulatorio Usual en Pacientes con Depresión Mayor, 1991-1996

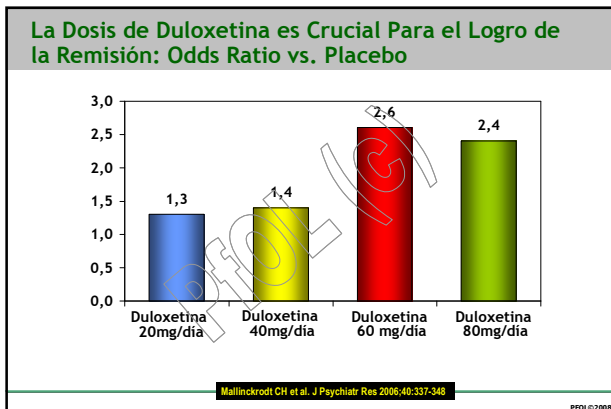
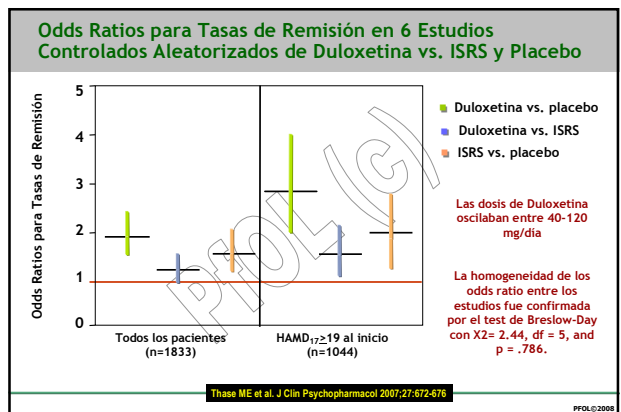
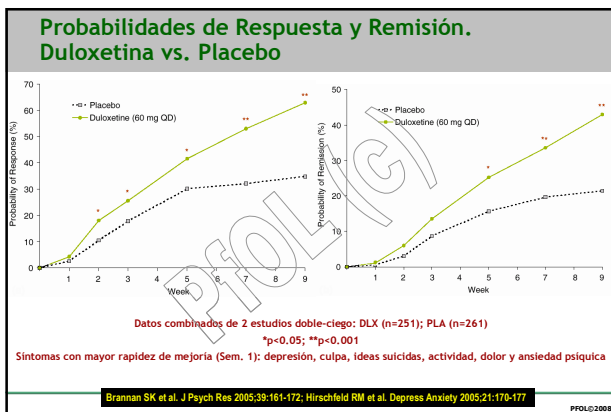
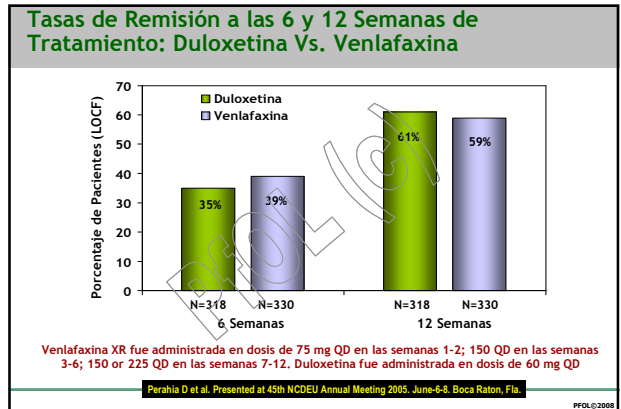
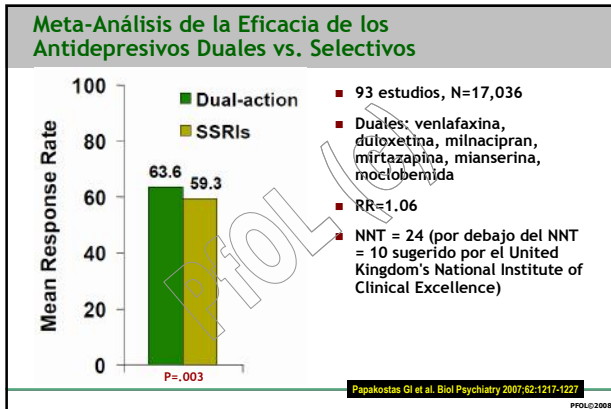
Effectiveness Level and Intervention	Number of Treatment Cells	Episodes		Number of Studies	Mean (Weighted) Expert-Estimated Rate (%)		
		N	%		Remission	Response	No Change
Minimal							
1 psychotherapy visit	9	978	11	4	15	34	35
1 brief office visit	11	901	10	0	16	36	35
Unspecified mental health intervention	8	894	10	0	15	37	31
Medical intervention only	9	816	9	0	18	38	27
2-3 psychotherapy visits	8	816	9	1	19	42	25
Moderate							
4-9 psychotherapy visits	9	1,292	14	8	27	57	19
SSRI ≥ 60 days	11	552	6	35	27	61	16
High							
SSRI ≥ 60 days with 1-3 psychotherapy visits	7	473	5	0	30	61	15
10-24 psychotherapy visits	8	637	7	12	35	64	15
SSRI ≥ 60 days with 24 psychotherapy visits	9	801	9	1	36	65	13

Nivel Mínimo de Efectividad: Remisión $\leq 20\%$; respuesta $\leq 45\%$ y sin cambio $\geq 25\%$
 Nivel Alto de Efectividad: Remisión $\geq 30\%$; respuesta $\geq 60\%$ y sin cambio $\leq 15\%$

Horvitz Lemmon. Am J Psychiatry. Volume 160(4).April 2003.720-726







Interacciones Género-Edad-Reemplazo Hormonal y Remisión con Antidepresivos

Subgroup	Women			Men		
	PBO ^a	SSRI	VEN	PBO	SSRI	VEN
<50 years	26% (54/211)	36% (127/350)	44% (172/394)	28% (35/123)	36% (72/200)	45% (106/233)
≥50 years	17% (11/65)	28% (37/131)	48% (78/161)	21% (10/47)	35% (24/68)	41% (26/63)
HRT -	16% (7/45)	27% (28/105)	50% (63/127)	NA ^b	NA	NA
HRT +	20% (4/20)	35% (9/26)	44% (15/34)	NS	NA	NA

Meta-análisis de 8 estudios clínicos doble-ciego controlados.

PBO, placebo; SSRI, Inhibidor Selectivo de la Recaptación de Serotonina; VEN, venlafaxina; HRT, Terapia de Reemplazo Hormonal; NA, no aplicable

En Mujeres, la pobre respuesta a ISRS en el grupo de mayor edad (p<.04) es compensada con la adición de la terapia de reemplazo hormonal

Thase ME et al. Journal Of Women's Health 2005;14:609-616

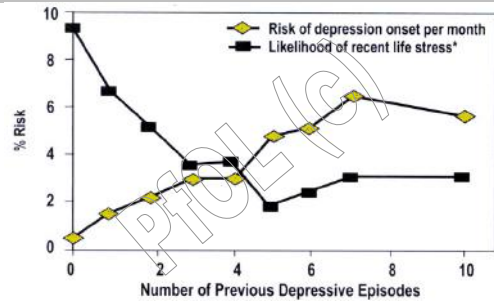
Restaurando la Homeostasis y Armonía con un Tratamiento Antidepresivo Efectivo y Continuo

- El tratamiento antidepresivo continuo se asocia a cambios en la actividad de diferentes áreas cerebrales ^{1,2}
- La activación de 5-HT y/o NA puede ayudar a restaurar la homeostasis adaptativa modulando el balance entre aferencias excitatorias e inhibitorias en áreas cerebrales claves, y por medio de la optimización de la neuroplasticidad, la neurogénesis y la neuroprotección ^{2,3}
- La rápida consecución de la remisión (<6 semanas de tratamiento) es un predictor importante del pronóstico a largo plazo del tratamiento antidepresivo (2 años).⁴

1. Mayberg HS, et al. Biol Psychiatry 2000;48(6):830-843; 2. Brody et al. Biol Psychiatry 2001;50:171-178; 3. Duman RS. Neuromolecular Med 2004;5(1):11-25 4. Szadoczyk E, et al. J Affect Disord 2004;83:49-57

PFOL02008

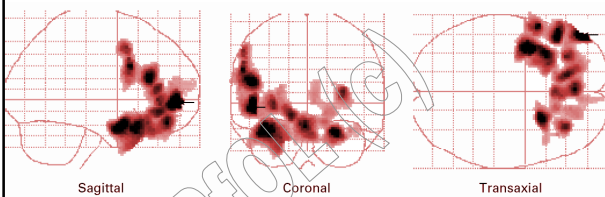
Las Recurrencias Depresivas se Presentan Cada Vez con Menos Eventos Estresantes Precedentes



Kendler KS et al. Am J Psychiatry 2000; 157:1243-1251

PFOL02008

Perfusión Cerebral en Pacientes con TDM con 2 Años de Remisión y Tratamiento Continuo (SPECT)



Los pacientes deprimidos que responden a las 6 semanas muestran un incremento en las regiones parieto/cerebelosas (similar a los controles). Datos de 11 pacientes con 2 años en remisión muestran un mantenimiento en la normalización de la perfusión con incrementos adicionales en la perfusión de regiones frontales

Kohn Y et al. Int J Neuropsychopharmacol 2006;11:837-843

PFOL02008

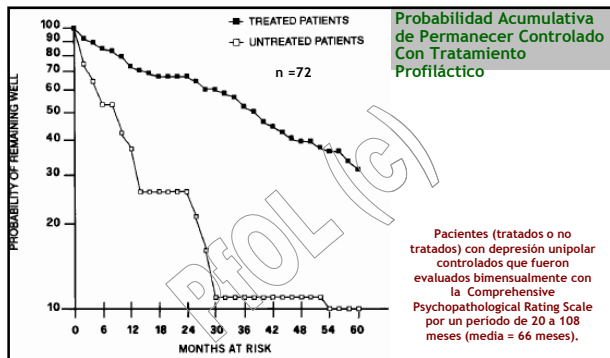
Respuesta al Placebo en la Fase de Mantenimiento (?) (≥ 12 Semanas)

Autor(es)	Grupo Placebo n	% sin recurrencia	Grupo AD n	% sin recurrencia
Anton et al. (1994)	71	75	205	92
Claghorn et al. (1993)	46	83	173	94
Davidson (2002)	42	100	49	100
Detke et al. (2004)	58	71	215	93
Montgomery et al. (1993)	60	73	105	90
Montgomery et al. (1998)	57	72	160	92
Perahia et al. (2006)	71	85	222	95
Reynolds et al. (1999)	5	80 + psicoterapia	11	100
Reynolds et al. (1999)	10	100 sin psicoterapia	14	93
Total	420	79	1154	93

35% (n = 360) del grupo placebo y 51% (n = 1049) del grupo de antidepresivos fueron respondedores en la fase aguda (p = 0.000)

Khan A et al. Journal of Psychiatric Research 42 (2008) 791-796

PFOL02008



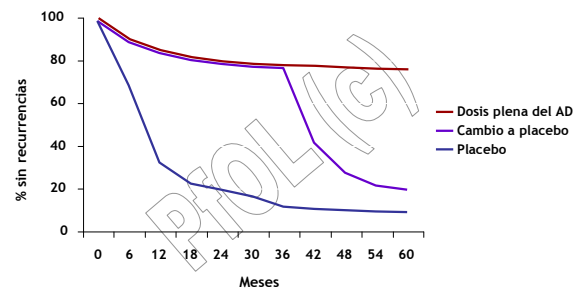
Probabilidad Acumulativa de Permanecer Controlado Con Tratamiento Profiláctico

Pacientes (tratados o no tratados) con depresión unipolar controlados que fueron evaluados bimensualmente con la Comprehensive Psychopathological Rating Scale por un periodo de 20 a 108 meses (media = 66 meses).

Maj et al. Am J Psychiatry. 1992 Jun;149(6):795-800

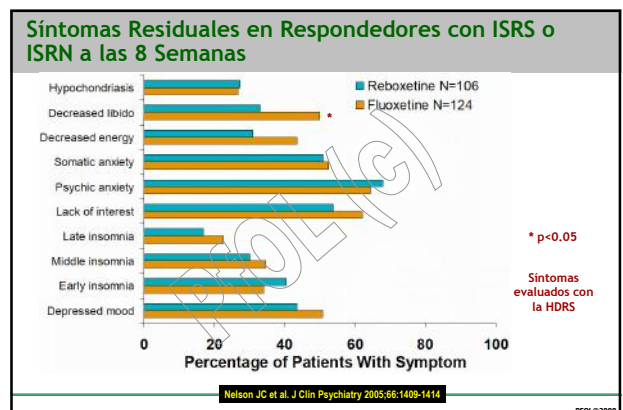
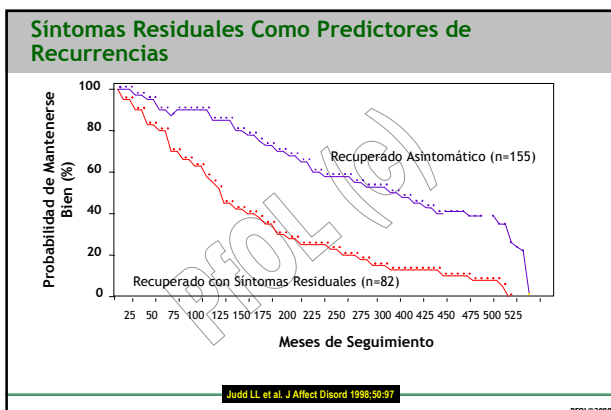
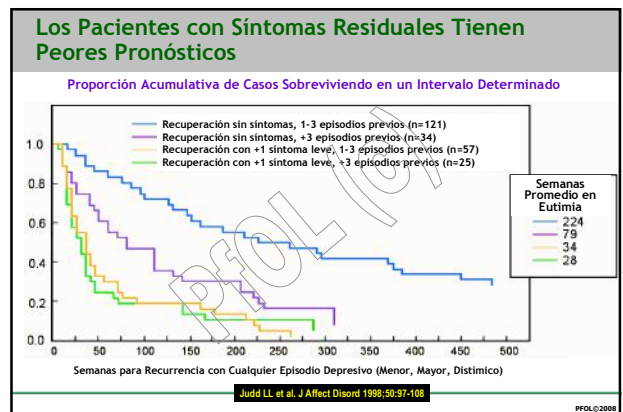
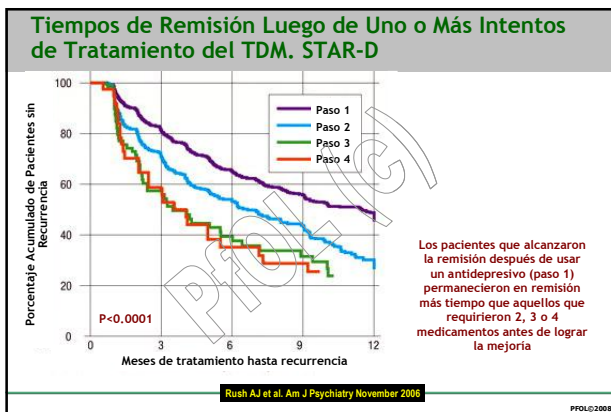
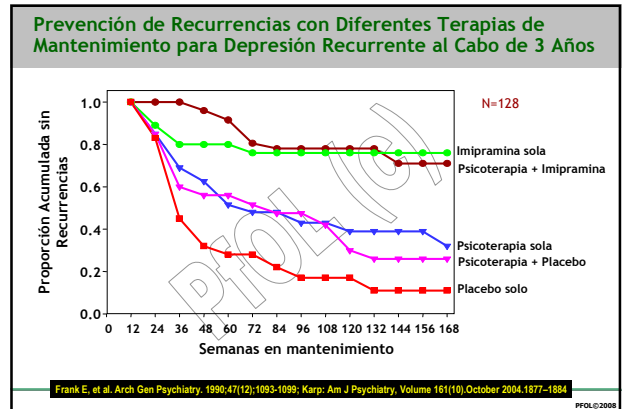
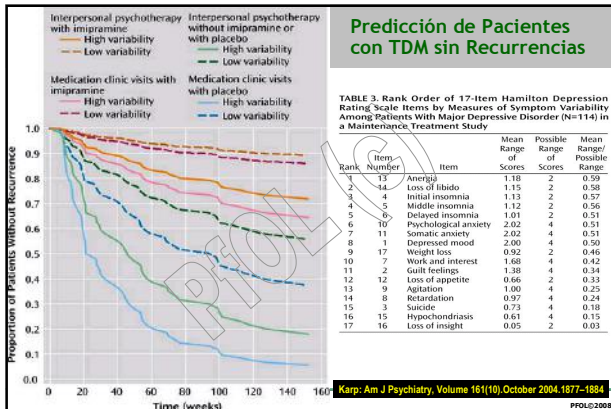
PFOL02008

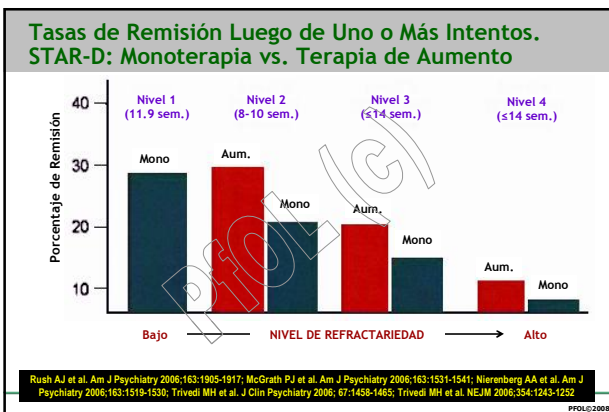
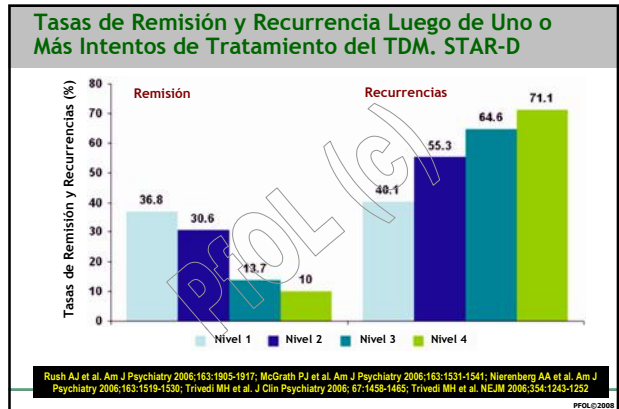
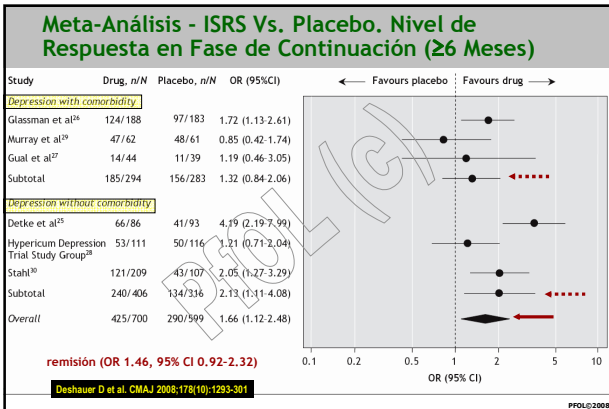
Prevención de Recurrencias con el Uso Sostenido de Antidepresivos a Dosis Plenas x 3 y 5 Años



Frank and Kupfer. Arch Gen Psychiatry 1980 - 1992

PFOL02008





- ### Estrategias Sugeridas para Mejorar la Documentación de las Diferencias entre Antidepresivos y Placebo
1. Use sólo medidas confiables en la selección de sujetos y en la evaluación de la respuesta
 2. Enfocarse en la medición del objetivo primario
 3. Usar medidas continuas para propósitos estadísticos
 4. El tamaño de efecto define el límite inferior de significancia clínica para la medida de desempeño primaria
 5. Ingrese sujetos con 1 a 3 años de sintomatología para minimizar remisión espontánea
 6. Considere cuál es el nivel de involucramiento apropiado para el suministro del tratamiento
 7. Evalúe no más de 2 tratamientos versus el placebo
 8. Someta al ciego a los sujetos de estudio, a los investigadores que los evalúan y a los evaluadores de la respuesta al tratamiento
 9. Identifique moderadores y mediadores de la respuesta para el diseño de futuros estudios
 10. Considere la secuenciación de estudios para lograr una evaluación correcta de la eficacia tan rápido como sea posible
- Schatzberg AF & Kraemer HC. Biol Psychiatry 2000;47:736-744

