

Antidepresivos: controversia sobre su eficacia en el trastorno depresivo mayor

Revisión

Resumen

En los últimos años se ha observado un aumento sistemático del consumo de antidepresivos. Sin embargo, la eficacia en el tratamiento del trastorno depresivo mayor es objeto de debate. El objetivo del presente trabajo es analizar algunos factores que hacen a la construcción de la evidencia. Se presentan algunos estudios que han tenido impacto y controversia en este tema.

Palabras clave

Antidepresivos
Eficacia
Efectividad

Summary

There has been a systematic increase in the use of antidepressants in recent years. However, their efficacy in major depressive disorder is a matter of debate. The aim of this paper is the analysis of some issues that can become part of the evidence. Some controversial studies of important impact are also presented.

Key words

Antidepressants
Efficacy
Effectiveness

Introducción

En los últimos 60 años el desarrollo del campo biomédico ha sido excepcional. Sin duda, es reflejo del avance técnico y científico de la época. La magnitud del impacto es de tal envergadura que se puede hablar de una revolución médica. Esto ha tenido implicancias sociales, culturales, económicas, políticas y éticas. En esta revolución la terapéutica farmacológica cumplió un rol destacado. En particular, el desarrollo de la psicofarmacología en la década del cincuenta del siglo pasado cambió la terapéutica psiquiátrica. La psicofarmacología ha permitido que las enfermedades psiquiátricas adquieran otro curso evolutivo y esto ha ido en paralelo con el desarrollo de la química como paradigma terapéutico.¹ Pero luego de

dos décadas de desarrollo vertiginoso, hoy asistimos a una crisis o estancamiento de la psicofarmacología.

El desarrollo de los antidepresivos fue producto de la serendipia (serendipity), es decir, un descubrimiento inesperado o casual cuando se intentaba desarrollar fármacos antituberculosos. El mecanismo de acción de estas moléculas dio lugar al desarrollo de la hipótesis monoaminérgica de la depresión. Hoy día el desarrollo de antidepresivos de síntesis se basa en dianas moleculares específicas y selectivas como la inhibición de la recaptación de serotonina. Si bien el desarrollo de los antidepresivos más selectivos no mejoró sustancialmente la eficacia, se asoció con un mejor perfil de seguridad. Últimamente se han desarrollado antidepresivos con mecanismo de acción novedoso, por ejemplo, agomelatina y su

Autores

Mauricio Toledo

Médico psiquiatra. Mgtr. en Farmacología, Universitat Autònoma de Barcelona. Unidad de Farmacología Clínica, Hospital Vilardebó, ASSE. Asistente de Farmacología, Facultad de Medicina CLAEH.

Ismael Olmos

Químico farmacéutico. Departamento de Farmacia. Unidad de Farmacología Clínica, Hospital Vilardebó, ASSE. Estudiante de posgrado, Facultad de Química (Udelar).

Mauricio Mato

Químico farmacéutico. Departamento de Farmacia. Unidad de Farmacología Clínica, Hospital Vilardebó, ASSE.

Gustavo Tamosiunas

Prof. del Departamento de Farmacología y Terapéutica, Facultad de Medicina (Udelar).

Correspondencia:
mauricio.toledo1@gmail.com

modulación melatoninérgica-serotoninérgica o la vortioxetina con un mecanismo de acción multimodal. A pesar de esto, farmacológicamente debemos recordar que un mecanismo de acción novedoso y plausible desde el punto de vista fisiopatológico no garantiza la eficacia terapéutica.

En los últimos años se ha evidenciado un aumento del consumo de antidepresivos. Por ejemplo, en España el incremento del consumo en el período 2000-2013 ha sido de un 200 %, vinculado principalmente al incremento de los inhibidores de recaptación de serotonina (ISRS).² A nivel regional, un trabajo realizado en Chile detectó un incremento de consumo de antidepresivos de un 470 % en el período 1992-2004.³ A nivel nacional un trabajo sobre utilización de antidepresivos en el Hospital Policial detectó un incremento del consumo del 8 % en el período 2010-2014.⁴

Ante estos elevados niveles de consumo deberíamos preguntarnos sobre el impacto de los potenciales efectos adversos a nivel poblacional, ya que sabemos que pueden aumentar el riesgo de sangrado, pueden producir alargamiento del QTc, pueden afectar la esfera sexual de los individuos y pueden tener interacciones por efectos sobre el sistema enzimático del citocromo P450 (CYP 450).⁵

Desde hace unos años Gøtzsche,⁶ uno de los cofundadores de la fundación Cochrane, ha salido públicamente a denunciar que el uso de los antidepresivos para tratar la depresión leve y moderada tiene escasa eficacia, y desarrolló una fuerte crítica a la industria farmacéutica que sobrestima los beneficios y minimiza sus riesgos. Destacando cómo los conflictos de interés de la industria con la psiquiatría generan un efecto inflacionario en la ponderación del beneficio para el uso de estos medicamentos.

Este punto de vista ha sido criticado por varios autores; por ejemplo, Nutt critica fuertemente la postura de Gøtzsche, y subraya que los antidepresivos son eficaces incluso en las depresiones leves.⁷

Estas posturas ponen en evidencia la controversia existente sobre la eficacia de los

antidepresivos en el trastorno depresivo mayor. El propósito de este artículo es analizar algunos factores que están incidiendo en esta controversia. Debido a estos aspectos consideramos pertinente y oportuno destacar el concepto de uso racional del medicamento (URM). La OMS define el URM de este modo: «Los pacientes reciben la medicación adecuada a sus necesidades clínicas, en las dosis correspondientes, a sus requisitos individuales, durante un período de tiempo, adecuado y al menor costo posible para ellos y para la comunidad».⁸ En particular, trae implícita la adecuada evaluación del balance beneficio-riesgo en nuestras intervenciones.

Tradicionalmente, el beneficio de un medicamento o intervención terapéutica se evaluaba empíricamente sobre la base de la respuesta clínica observable después de una intervención basada en el razonamiento fisiopatológico, el sentido común y la experiencia personal. Actualmente se discrimina el concepto de beneficio obtenido en el ámbito de experimentación (*eficacia*), el observado en la realidad clínica (*efectividad*), así como la relación del costo económico de esta efectividad (*eficiencia*).⁹

En la década de los 90 del siglo xx, en la Universidad McMaster de Canadá se acuñó el término *medicina basada en evidencia* (*MBE*) para designar una nueva forma de práctica médica que agrega el manejo de la mejor evidencia disponible proveniente de la investigación, categorizada en distintos niveles en función de la confiabilidad que ofrecen diferentes herramientas metodológicas de análisis a la observación clínica tradicional. La fuerza del nivel de evidencia está determinada por el método-diseño de la evaluación de la intervención clínica, siendo el *ensayo clínico controlado* (*ECC*) junto con el *metaanálisis* las herramientas metodológicas que mayor nivel de evidencia aportan.¹⁰ Sin embargo, el beneficio de un fármaco o medicamento (eficacia-evidencia) no necesariamente significa que este tenga un claro beneficio en la práctica clínica habitual, ya que la significación estadística no se correlaciona con la significación clínica.

El término efecto clínicamente significativo es un importante aspecto del diseño y la interpretación de los ECC, pero puede ser particularmente difícil de obtener en el contexto de la psicofarmacología, donde el tamaño del efecto puede ser modesto, sobre todo a corto plazo. Asimismo, en el contexto general de la administración, gerenciamiento, agencias reguladoras y clínicos hay diferentes perspectivas sobre cómo se entiende el efecto clínicamente significativo y pueden describir estos términos de manera diferente.¹¹

La guía del National Institute for Clinical Excellence (NICE) considera como primera línea de tratamiento farmacoterapéutico con antidepresivos el trastorno depresivo mayor moderado-severo en adultos.¹² Las guías clínicas permiten orientar los tratamientos, pero es importante considerar que las «evidencias» para la toma de decisiones en nuestra práctica clínica son de utilidad siempre y cuando podamos ponderar sus alcances y limitaciones.

Alcances y limitaciones metodológicas

La psiquiatría no ha sido ajena al movimiento MBE, fenómeno por el cual se ha desarrollado el concepto de psiquiatría basada en la evidencia (PBE). Pero desde hace más de diez años han surgido críticas y objeciones a la MBE, tanto en sus aspectos metodológicos como epistemológicos.^{13, 14}

Un primer aspecto a considerar que puede explicar la disociación existente entre las recomendaciones de las guías clínicas y la evidencia empírica de los tratamientos en la clínica diaria es la dificultad en transferir la información obtenida de los ECC o los metaanálisis a la *práctica clínica diaria* (PCD). Varios factores podrían explicar este hiato (gap) o dificultad en la transferencia.

Según Swartz y Lellauch los ECC pueden clasificarse en explicativos y pragmáticos.⁹ Los

ECC *explicativos* tienen el objetivo de evaluar la eficacia; en estos se controla bien los sesgos y los factores de confusión. Los grupos son homogéneos, la diferencia del efecto se maximiza y en general se utilizan en las fases II y III del desarrollo de medicamentos. A su vez, los tiempos de evaluación son de algunas semanas. Los ECC *pragmáticos* tienen como objetivo evaluar la efectividad de las intervenciones, se focalizan más en medir el síntoma o marcador y maximizan la aplicabilidad y generabilidad del resultado. Los grupos son más heterogéneos y en general son utilizados en la fase IV o posautorización.^{15, 16} Algunos ejemplos de ECC pragmáticos en psiquiatría son los estudios Catie,¹⁷ Cutlass¹⁸ y Star-D.¹⁹

Un porcentaje importante de la evidencia disponible proviene de ECC explicativos con serias limitaciones para extrapolar los resultados a la PCD. Se estima que una tercera parte de los estudios se lleva a cabo por la industria farmacéutica.²⁰ Los estudios psicofarmacológicos solo representan un 10 % de los pacientes psiquiátricos.^{21, 22} Uno de los aspectos metodológicos a jerarquizar es el denominado sesgo de selección. Los criterios de inclusión (selección de pacientes) en estos estudios son muy rígidos. Esto brinda validez interna al estudio, es decir, los datos obtenidos son metodológicamente robustos. Pero quita validez externa, o sea que la extrapolación de esos datos al resto del universo poblacional es difícil de establecer. El sesgo de publicación distorsiona la magnitud del efecto en los metaanálisis, sobrestimando en muchas ocasiones el beneficio observable; esto es más probable en ECC con un número de individuos incluidos bajo.²²

Turner y cols.²³ han demostrado que habría una sobrestimación de la eficacia debido al sesgo de publicación. A su vez, la gran mayoría de los ECC se realiza en los países desarrollados. Según clinicaltrials.gov al 17 de agosto de 2016 se están llevando a cabo 2949 estudios con antidepresivos, la gran mayoría, en los países desarrollados,²⁴ 100 de ellos en América del Sur. Ningún estudio se realiza actualmente en Uruguay (gráfico 1).

Grafico 1 |



El metaanálisis es una herramienta más de análisis. Para algunos autores este método con el mismo tamaño muestral es menos válido que un ECC. En términos generales, el metaanálisis es una acumulación observacional de datos que han sido aleatorizados. Esto trae como consecuencia práctica que los resultados de un metaanálisis no deben ser privilegiados sobre un ECC pragmático; es decir, este último tendría mayor validez.²⁰ Lamentablemente, realizar ECC es complejo y muy costoso; esta es una de las explicaciones de la carencia de estudios pragmáticos que permitan obtener datos de efectividad.

Comentarios respecto a algunos estudios sobre eficacia antidepressiva

Khan y cols.²⁵ han observado que se ha producido una aparente pérdida de la eficacia de los antidepressivos en las últimas tres décadas, que vincularon a las modificaciones que se reali-

zaron en la escala de depresión de Hamilton (EDH). Según P. Beck se observa una mayor diferencia entre el efecto del antidepressivo y el efecto del placebo en los estudios que utilizaron como criterio de valoración la EDH de 21 ítems en comparación con los estudios que utilizaron la EDH de 17 ítems.²⁶

Es de destacar que la respuesta al placebo no es específica de la depresión, sino común a otras enfermedades crónicas que evolucionan con empujes y remisiones. Leucht y cols.²⁷ en un metaanálisis compararon la eficacia de los psicofármacos con los fármacos utilizados en medicina general. Si bien este trabajo tiene serias limitaciones, como las dificultades para relacionar las escalas de medida en psiquiatría y las de medicina general, los autores concluyen que los psicofármacos no son menos efectivos que los utilizados en medicina general.²⁸

Kirsch y cols.²⁹ realizaron en 2008 un metaanálisis donde se estudió el efecto antidepressivo y placebo en función de la línea de base de severidad en la depresión mayor. La muestra de los estudios incluidos se basó en la base de datos de la Food and Drug

Administration (FDA), la fecha de búsqueda fue de enero 1985 a mayo de 2007 donde se identificaron 47 ECC. Utilizaron como criterio de significación estadística una diferencia de 3 puntos de la EDH entre fármaco activo y placebo siguiendo la indicación del NICE. Metodológicamente, se destaca que la medida está representada por la diferencia media del grupo activo y placebo. El análisis según los autores permite determinar la magnitud del cambio absoluto en ambos grupos, tanto placebo como tratamiento activo. La diferencia media estandarizada fue utilizada en el análisis para obtener el mejor ajuste del modelo. Este resultado es comparado con el criterio de significación estadística del NICE. El análisis de heterogeneidad fue realizado tanto con el modelo de efectos aleatorios como el de efectos fijos. Sin embargo, los resultados presentados fueron realizados con el modelo de efectos fijos. Los autores justifican la utilización del modelo de efectos fijos: los resultados son más conservadores. De los resultados se destaca que el promedio de las puntuaciones ponderadas para los pacientes tratados con antidepresivos fue 9,60 puntos en la EDH y en el grupo placebo fue de 7,80. Esto produce una diferencia media entre fármaco-placebo de 1,80, lo cual no es clínicamente significativo según el criterio del NICE utilizado en este estudio. Los autores concluyen en sus resultados que el mayor beneficio para los pacientes extremadamente depresivos parecería atribuirse a una disminución en la capacidad de la respuesta al placebo, en lugar de a un aumento en la capacidad de respuesta a la medicación.

Las controversias en torno a este trabajo son múltiples y de diverso tipo. Se destacan las discrepancias de carácter metodológico y a nivel de las conclusiones a las que llegan los autores. Hay dos consideraciones importantes siempre a tener en cuenta en los metaanálisis: en primer lugar, el análisis de la heterogeneidad de los estudios y en segundo lugar, la estimación de los estudios negativos no publicados o sesgo de publicación.

Horder y cols.³⁰ destacan las limitaciones metodológicas del estudio de Kirsch y cols. Estos autores reanalizaron los datos y encontraron una diferencia media ponderada distinta, de 2,70 (IC 95% 1,95-3,44). Los autores plantean una hipótesis para esta discrepancia. Consideran que el punto de vista de Kirsch y cols. al analizar por separado cada grupo de los ensayos introduce sesgos y por tanto el cálculo de la media ponderada no es correcta. Además el uso del modelo de efectos fijos para el ensayo también introduce sesgos. El modelo de efectos fijos asume que la magnitud del efecto estimado es similar para todos los ensayos. Es decir, asume que no hay heterogeneidad. Horder y cols. fundamentan el uso del modelo de efectos aleatorios, ya que consideran que hay heterogeneidad entre los ensayos, por ejemplo, con el uso de diferentes antidepresivos y diferentes poblaciones. Aún no existe unanimidad en la forma de analizar la heterogeneidad de los estudios incluidos en los metaanálisis.³¹ Los autores destacan que, independientemente del dato estadístico, existen serias preocupaciones por cómo fue el planteo del trabajo.

Fountoulakis y Möller³² argumentan que los datos son similares independientemente del método utilizado. Consideran que los antidepresivos actúan de forma independiente de la severidad de la depresión, mientras que la respuesta en el grupo placebo está presente sobre todo en los casos más leves. Clínicamente esto tiene sentido; por ejemplo, los pacientes melancólicos responden menos al placebo que los menos deprimidos. A su vez, la investigación sugiere que probablemente existan múltiples mecanismos y respuestas placebo que pueden incidir en función del contexto. Otro elemento a considerar es la medicación asociada en el grupo placebo, como las benzodiazepinas, que pueden ser en parte responsables de la respuesta placebo. También podrían incidir en la respuesta del efecto placebo los cortos períodos de *wash out* del tratamiento previo con antidepresivos que ingresan a la rama placebo de los ECC, debido principalmente

al mantenimiento de los efectos adversos, enmascarando así el grupo placebo.³³

Vöhringer y Ghaemi³⁴ analizan los datos de Kirsch con diferentes métodos. Estos autores se ajustaron al modelo de efectos aleatorios, y también compararon la heterogeneidad entre estudios, estimaciones y probabilidades de rango de tratamiento de productos para todos los antidepresivos. El papel de la severidad inicial es examinado utilizando la metarregresión. Los resultados sugieren que los antidepresivos tienen una magnitud de efecto comparable al efecto de los antipsicóticos en la esquizofrenia y la manía aguda. Los autores concluyen que la eficacia de los antidepresivos es superior a placebo. También sugieren que la severidad de la línea de base no puede ser utilizada para determinar la línea de corte para el uso de la farmacoterapia. Consideran que las directrices de la NICE son erróneas. En términos generales esta misma línea de pensamiento la sostienen Fountoulakis y Möller en diferentes artículos.^{35, 36}

Alternativas metodológicas para evaluar la efectividad

Uno de los principales inconvenientes de los estudios observacionales (EO) (cohortes, casos control, series de casos) son los potenciales sesgos y factores de confusión que tienen. En líneas generales, se han desarrollado varias técnicas para controlar el factor de confusión. Entre las más utilizadas están los métodos de análisis multivariante. Esta herramienta estadística permite controlar el factor de confusión en el momento del análisis de los datos, es decir, *a posteriori*.³⁷

En el año 1983, Rosenbaum y Rubin publican un artículo sobre el método de puntuación de propensión o *propensity score* (PS) para los estudios observacionales, como una estrategia para minimizar el sesgo de selección y controlar los factores de confusión.³⁸ Este método de control estadístico de las variables

es *a priori*, es decir, previo a la obtención de los datos, a diferencia del análisis multivariado. Se entiende por método de puntuación de propensión (PS) a la probabilidad condicional de ser asignado al tratamiento activo y no al control en función de determinadas características basales específicas.

En los EO la puntuación de propensión es desconocida. Pero se pueden realizar estimaciones de propensión pareando o subclasificando grupos. Esto permite equilibrar las variables en ambos grupos y por tanto, ser comparables. En general se estima mediante el método de regresión logística. Este análisis *a priori* de las covariables tiene alcances y limitaciones.

Alcances: a) Optimiza varios factores de confusión en torno a una variable. b) Permite realizar una *simil aleatorización* al distribuir grupos en función de una probabilidad de recibir o no recibir un tratamiento. c) Apropiado para relacionar el evento con 8-10 variables.

Limitaciones: a) La aplicación para la comparación de múltiples tratamientos no es sencilla. b) Las asunciones deben ser verdaderas (es decir, aceptable discriminación y calibración). c) Debe ser combinado con otras técnicas de análisis multivariado (regresión logística). d) Puede ser de difícil interpretación.^{35, 39}

Específicamente, para los estudios farmacoepidemiológicos podría aportar algunas ventajas.⁴⁰ a) Proporciona mejores estimaciones de los efectos farmacológicos cuando se tienen escasos resultados en comparación con variables potencialmente importantes. b) Brinda mejores estimaciones en función de la indicación como variable. c) Puede calibrar factores de confusión no observados previamente y que luego se tengan disponibles para algún subgrupo de interés.

A modo de reflexión

La forma de construcción de evidencia es dinámica y aún hay aspectos metodológicos que están en desarrollo. Obviamente, esto genera contradicciones en torno a la evidencia

disponible. Se necesitan más estudios de efectividad para evaluar adecuadamente cuál es la población beneficiada de los tratamientos. S. Stahl⁴¹ plantea la necesidad de elaborar guías y establecer subtipos de pacientes que pueden beneficiarse de la farmacoterapia, desarrollando consensos de expertos a partir de la medicina basada en casos y de la evidencia basada en la práctica clínica. Si bien realiza esta sugerencia para la esquizofrenia, creemos que es extensiva a la depresión o mejor, al uso de antidepresivos.

En particular para el uso de los antidepresivos parece razonable reforzar las medidas no farmacológicas en las intervenciones terapéuticas, debido a que el efecto placebo puede jugar un rol importante en el tratamiento. Si bien la forma de construcción de la evidencia puede generar incertidumbre, es importante considerar las guías clínicas y ponderarlas en la práctica clínica bajo la óptica del concepto de uso racional del medicamento.

Referencias bibliográficas

1. **Salazar M, Peralta C, Pastor FJ.** Tratado de psicofarmacología: bases y aplicación clínica. 2.ª ed. Editorial Médica Panamericana; 2010, 948pp.
2. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de utilización de medicamentos. Utilización de medicamentos antidepresivos en España durante el periodo 2000-2013. 2015:[4]. Disponible en: <<https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/antidepresivos-2000-2013.pdf>>. (Consulta: jul. 2016)
3. **Jirón M, Machado M, Ruiz I.** Consumo de antidepresivos en Chile entre 1992 y 2004. *Rev Med Chile* 2008; 136(9): 1147-1154.
4. **Teixeira V, Imbriago Y, Sarries E.** Utilización de antidepresivos en pacientes ambulatorios del Hospital Policial. *Rev Psiquiatr Urug* 2015; 79(1):39-48.
5. **Bertera HJ, Fantacone N.** Farmacología de las drogas antidepresivas. En: Zieher LM (dir.), Brió MC (ed. científica). *Tratado de Psicofarmacología y Neurociencia*. 1.ª ed. Buenos Aires: Sciens; 2010, 54pp. Disponible en: <<http://sciens.com.ar/wp-content/uploads/2013/11/Librozieher3.pdf>>. (Consulta: jul. 2016)
6. **Götzsche PC.** Why I think antidepressants cause more harm than good. *Lancet Psychiatry* 2014; 1(2):104-106.
7. **Nutt DJ, Goodwin GM, Bhugra D, Fazel S, Lawrie S.** Attacks on antidepressants: signs of deep-seated stigma? *Lancet Psychiatry* 2014; 1(2):102-104.
8. Organización Mundial de la Salud. Promoción del uso racional de medicamentos: componentes centrales. Perspectivas políticas sobre medicamentos de la OMS, N.º 05, set. 2002 [6]. Disponible en: <<http://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Js4874s/>>. (Consulta: jul. 2016)
9. **Baños JE, Farré M.** Principios de Farmacología Clínica: bases científicas de la utilización de medicamentos. Barcelona: Masson; 2002, 364pp.
10. Evidence-Based Medicine Working Group. Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. *Jama* 1992; 268(17):2420-5.
11. **Keefe RSE, Kraemer HC, Epstein RS, et al.** Defining a clinically meaningful effect for the design and interpretation of randomized controlled trials. *Innov Clin Neurosci* 2013; 10(5-6 Suppl A):4S-19S.
12. National Institute for Health and Care Excellence. Depression in adults: recognition and management. 2009 Actualización 2016. Disponible en: <<https://www.nice.org.uk/guidance/cg90>>. (Consulta: jul. 2016)
13. **Luque R.** Hacia una nueva epistemología de la psiquiatría. *Rev latinoam psicopatol fundam* 2015; 18(3):566-571.
14. **Möller HJ, Maier W.** Evidence-based medicine in psychopharmacotherapy:

- possibilities, problems and limitations. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2010; 260(1):25-39.
15. **Everitt BS, Wessely S.** Clinical trials in psychiatry. 2nd ed. England: John Wiley & Sons; 2008, 248pp.
 16. **Möller HJ.** Effectiveness studies: advantages and disadvantages. *Dialogues Clin Neurosci* 2011; 13(2):199-207.
 17. **Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP et al.** Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005; 353(12):1209-23.
 18. **Jones PB, Barnes TR, Davies L, et al.** Randomized controlled trial of the effect on quality of life of second- vs first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia: cost utility of the latest antipsychotic drugs in schizophrenia study (CUtLASS 1). *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63(10):1079-87.
 19. **Gaynes BN, Rush AJ, Trivedi M et al.** A direct comparison of presenting characteristics of depressed outpatients from primary vs. specialty care settings: preliminary findings from the STAR* D clinical trial. *General Hospital Psychiatry* 2005; 27(2):87-96.
 20. **Ghaemi SN.** Estadística y epidemiología en Salud Mental. Guía clínica. 1.^a ed. Santiago: Mediterráneo; 2015, 152pp.
 21. **Patsopoulos NA.** A pragmatic view on pragmatic trials. *Dialogues Clin Neurosci* 2011; 13(2):217-24.
 22. **Ioannidis JP.** Effectiveness of antidepressants: an evidence myth constructed from a thousand randomized trials? *Philos, Ethics, Humanit Med* 2008; 3:14.
 23. **Turner EH, Matthews AM, Linardatos E, Tell RA, Rosenthal R.** Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *N Engl J Med* 2008; 358(3):252-260.
 24. **ClinicalTrial.gov.** A service of the U. S. National Institutes of Health. Disponible en: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/results/map?term=antidepressive>>. (Consulta: ag. 2016)
 25. **Khan A, Bhat A, Kolts R, Thase ME, Brown W.** Why has the antidepressant-placebo difference in antidepressant clinical trials diminished over the past three decades? *CNS Neurosci Ther* 2010; 16(4):217-26.
 26. **Bech P.** La reactividad de las diferentes versiones de la Escala de Hamilton para la Depresión. *World Psychiatry Ed Esp* 2015; 13(3):309-10.
 27. **Leucht S, Hierl S, Kissling W, Dold M, Davis JM.** Putting the efficacy of psychiatric and general medicine medication into perspective: review of meta-analyses. *Br J Psychiatry* 2012; 200(2):97-106.
 28. **Seemüller F, Möller HJ, Dittmann S, Musil R.** Is the efficacy of psychopharmacological drugs comparable to the efficacy of general medicine medication? *BMC Med* 2012; 10:17.
 29. **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.
 30. **Horder J, Matthews P, Waldmann R.** Placebo, prozac and PLoS: significant lessons for psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2011; 25(10):1277-88.
 31. **Ioannidis JP.** Interpretation of tests of heterogeneity and bias in meta-analysis. *J Eval Clin Pract* 2008; 14(5):951-57.
 32. **Fountoulakis KN, Möller HJ.** Antidepressant drugs and the response in the placebo group: the real problem lies in our understanding of the issue. *J Psychopharmacol* 2012; 26(5):744-50.
 33. **Perahia DG, Kajdasz DK, Desai D, Haddad PM.** Symptoms following abrupt discontinuation of duloxetine treatment in patients with major depressive disorder. *J Affect Disord* 2005; 89(1-3):207-12.
 34. **Vöhringer PA, Ghaemi SN.** Solving the antidepressant efficacy question: effect sizes in major depressive disorder. *Clin Ther* 2011; 33(12):B49-61.

35. **Fountoulakis KN, Veroniki AA, Siamouli M, Möller HJ.** No role for initial severity on the efficacy of antidepressants: results of a multi-meta-analysis. *Ann Gen Psychiatry* 2013; 12(1):26.
36. **Fountoulakis KN, Möller HJ.** Are antidepressants clinically useful? Conclusion of a decade of debate. *World Psychiatry* 2014; 13(2):201-202.
37. **Leon AC.** Evaluation of psychiatric interventions in an observational study: issues in design and analysis. *Dialogues Clin Neurosci* 2011; 13(2):191-8.
38. **Rosenbaum PR, Rubin DB.** The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. *Biometrika* 1983; 70(1):41-55.
39. **Pattanayak CW, Rubin BD, Zell ER.** Métodos de puntuación de propensión para crear una distribución equilibrada de las covariables en los estudios observacionales. *Rev Esp Cardiol* 2011; 64(10):897-903.
40. **Glynn RJ, Schneeweiss S, Stürmer T.** Indications for propensity scores and review of their use in pharmacoepidemiology. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2006; 98(3):253-9.
41. **Stahl SM.** Nuevas guías para el uso de la polifarmacia antipsicótica. *Rev Psiquiatr Salud Ment* 2013; 6(3):97-100.