

## Estudio que sugiere adoptar una doble cautela

Carta al editor

A pesar del tiempo transcurrido desde la alerta emitida en 2004 por la Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos acerca del riesgo de suicidio con el uso de antidepresivos en niños y adolescentes, particularmente con inhibidores de la recaptación de serotonina y su posterior extensión a los adultos jóvenes en 2007, el tema continúa siendo controversial. El Centro Nórdico Cochrane publicó en octubre pasado un metaanálisis en el que analizó el impacto de estos fármacos sobre las tendencias suicidas y violencia en adultos voluntarios sanos.<sup>1</sup> Los autores realizaron una búsqueda en PubMed desde 1966 a diciembre de 2015 y en Embase desde 1974 a diciembre de 2015, incluyendo ensayos clínicos controlados de inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina realizados en adultos voluntarios sanos sin signos de trastorno mental. Los riesgos se definieron a partir de los eventos adversos «tendencias suicidas» o «violencia», o de los que en la literatura se consideran eventos precursores de estos, con particular foco en la lista de criterios usados por la FDA en su metaanálisis de tendencias suicidas.<sup>1</sup> Los riesgos se categorizaron como tendencias suicidas, violencia, eventos de activación, eventos psicóticos y trastornos del humor. Los daños encontrados ocurrieron durante el desarrollo de los estudios, y no durante la fase de retirada posterior a su finalización. El método estadístico empleado por los autores para el cálculo del *odds ratio* y su intervalo de confianza de 95 % fue el método de Peto de efectos fijos para variables dicotómicas. En la figura 1 se presenta el diagrama de flujo PRISMA del análisis de los estudios.

Los fármacos de los estudios finalmente incluidos fueron citalopram, paroxetina, escitalopram, fluoxetina, sertralina y venlafaxina.

Los 13 estudios incluyeron 612 individuos sanos, con edad media de 30 años, siendo el 40 % de esos voluntarios de sexo femenino. La mediana del año de publicación fue 2008. El metaanálisis mostró que el tratamiento de adultos voluntarios sanos con antidepresivos prácticamente duplica el riesgo de tendencia suicida, violencia o precursores de esos eventos, *odds ratio* 1,85 (IC 95 % 1,11 a 3,08,  $p < 0,02$ ), no existiendo heterogeneidad entre los estudios,  $p = 0,26$ .

Nos pareció de interés realizar un análisis de este estudio tratando de responder a tres preguntas. 1) ¿Cuál fue la razón por la que personas sanas recibieron estos fármacos?, 2) ¿cuál sería el resultado si en el análisis estadístico se emplease el método de Mantel-Haenszel de efectos fijos en lugar del de Peto y 3) ¿podrían existir sesgos de publicación?

### 1) ¿Cuál fue la razón por la que personas sanas recibieron estos fármacos?

Los estudios fueron realizados evaluando el efecto de estos fármacos en obesidad, procesamiento de la información, respuesta contrarreguladora a la hipoglucemia, respuesta del cortisol, funciones sensitivas y motoras a nivel colónico, efectos cognitivos y psicomotores, función sexual o para determinar su seguridad, farmacocinética y dosis apropiada. En uno de ellos (Knorr *et al.*), se trataba de familiares de primer grado de pacientes con depresión. El tiempo de exposición a la medicación de los diferentes estudios incluidos en el metaanálisis se presenta en la tabla 1.

### 2) ¿Cuál sería el resultado si en el análisis estadístico se emplease el método de Mantel-Haenszel de efectos fijos en lugar del de Peto?

#### 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.

##### Edgardo Sandoya

Médico cardiólogo. Profesor de Medicina Basada en Evidencia, Departamento de Medicina, Facultad de Medicina CLAEH.

##### Ricardo Bernardi

Prof. Em. Ac. Facultad de Medicina, Udelar.

Figura 1 | Diagrama de flujo PRISMA del análisis de los estudios

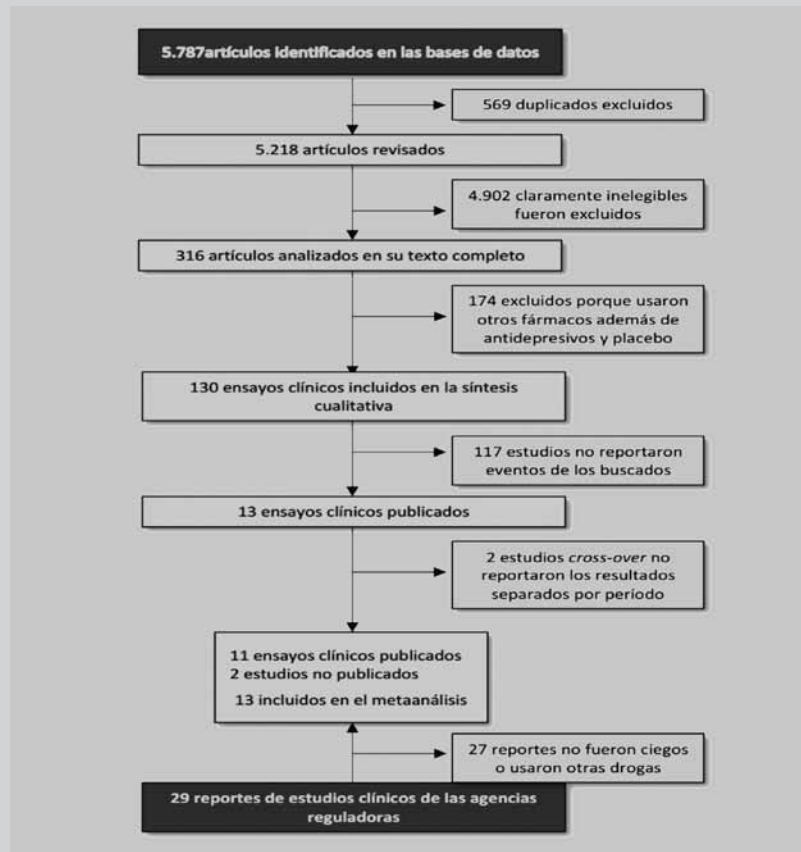


Tabla 1 | Tiempo de exposición al fármaco

Días de exposición	Número de estudios
1 a 21	5
28 a 42	4
56	4

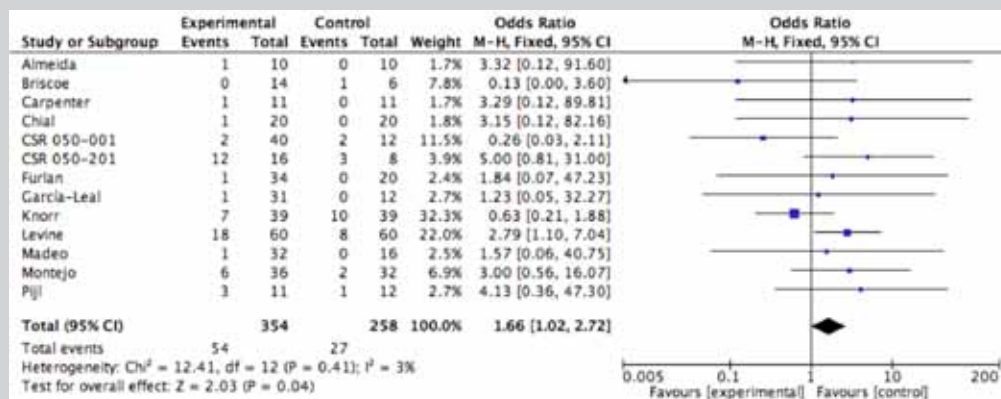
Para responder a esta pregunta se realizó el metaanálisis mediante el mismo programa que emplearon los investigadores, *Review Manager* (versión 5.3), pero utilizando el método de Mantel-Haenszel de efectos fijos. El resultado observado fue un aumento de riesgo de menor magnitud (66 %), pero igualmente significativo (el verdadero aumento se situaría entre 2 % y 272 %), no existiendo heterogeneidad entre los estudios:  $p=0,41$ ,  $I^2=3$  %. Por último, a los efectos de verificar

la consistencia de lo publicado, se reprodujo el metaanálisis tal como lo hicieron los autores (método de Peto), obteniéndose idéntico resultado (figura 2).

Dado que no existe acuerdo acerca de cuál es el mejor método a emplear al realizar este tipo de análisis estadístico, haber obtenido un resultado similar empleando otro de los métodos reafirma el hallazgo de los autores y deja de lado uno de los factores que puede influir al evaluar la eficacia antidepresiva de este grupo farmacológico.<sup>2,3</sup>

El estudio de Levine, una de las investigaciones con más peso en el metaanálisis (22,0 %), se realizó administrando fluoxetina en 120 obesos (106 de sexo femenino) durante 8 semanas, comprobándose aumento significativo del riesgo.

Figura 2 | Metaanálisis de antidepresivos en individuos sanos



El estudio de Knorr (peso 32,3 %), el que empleó el test de dexametasona en voluntarios sanos con parientes de primer grado con trastorno depresivo mayor, administró escitalopram durante 4 semanas y no mostró diferencia significativa con el fármaco. En este caso merece destacarse que el tiempo de administración del fármaco fue corto y la dosis de escitalopram utilizada estuvo en el rango más bajo.

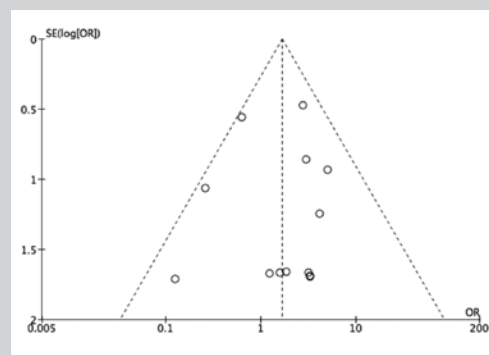
### 3) ¿Podrían existir sesgos de publicación?

Los sesgos de publicación, es decir, la no publicación de los resultados de estudios clínicos una vez que estos fueron realizados, constituye un problema importante, pues falsea el resultado de los metaanálisis. Este problema es serio en las publicaciones referidas a antidepresivos, como reveló una investigación al respecto, la que mostró que 31% de los estudios registrados por la FDA, los que a su juicio tuvieron resultado negativo, nunca fueron publicados, mientras que 15 estudios que, de acuerdo con la FDA, dieron resultado negativo fueron publicados como positivos.<sup>4</sup>

Con la finalidad de analizar este sesgo en el metaanálisis que nos ocupa, se realizó el análisis de *funnel plot*, método estadístico por el cual a partir del análisis de la dispersión de los estudios analizados y su equilibrio es posible detectar el sesgo de publicación. Como puede apreciarse en la figura 3, la distribución

del resultado de cada uno de los 13 estudios (representado con el pequeño círculo) es razonablemente simétrica a uno y otro lado del *odds ratio* (la línea vertical), lo que indica que no existiría sesgo de publicación. La ausencia de este sesgo es importante, porque el metaanálisis tiene como fundamento que existe una verdad común detrás de los estudios similares, pero que esta está medida con cierto grado de error en cada estudio individual. Dado que el metaanálisis realiza una estimación combinada de los resultados de todos los estudios que es más cercana a esa verdad desconocida, puede resultar falseado si se ha omitido publicar los estudios con resultado negativo (o positivo, en este caso en que se analiza riesgo).

Figura 3 | Análisis *funnel plot*



## Comentario final

Este estudio contribuye a descartar la hipótesis de que el riesgo de suicidio entre quienes reciben antidepresivos esté vinculado solo con la depresión, así como también contribuye a cuestionar la hipótesis de que ello ocurriría por viraje del humor. Estos datos indicarían ser un efecto del grupo farmacológico que habría que comprender mejor.

En un contexto donde el empleo de antidepresivos podría catalogarse de irracional, con crecimiento sostenido de su consumo,<sup>5</sup> este trabajo nos debe hacer reflexionar y ser cautos en el momento de indicarlos. Si bien en el contexto de un diagnóstico correcto la relación beneficio-riesgo es favorable a su empleo en dosis y plazos adecuados, este estudio viene a reforzar las dudas existentes acerca de su empleo en aquellos pacientes en que la indicación es menos clara.

Todo lo expuesto sugiere que en el momento actual resulta prudente recomendar un seguimiento cuidadoso del paciente al que se le indican antidepresivos, sobre todo en el período que sigue a la prescripción inicial.<sup>6</sup> Surge también otra recomendación que se refiere a la necesidad de que clínicos e investigadores unan esfuerzos para llevar adelante un examen crítico de la información en la que se apoyan los tratamientos psiquiátricos. Cuando se lee un trabajo científico el análisis del material y de los métodos tiene la misma importancia que el estudio de las conclusiones, pero muchas veces no nos llega la información necesaria. En las revisiones actuales llama la atención el número de trabajos que no se consideran confiables, la referencia a omisiones en los datos y el énfasis en que es conveniente cruzar información procedente de diversas fuentes y métodos. Por esa razón en esta carta se han reexaminado las conclusiones del artículo tomado como referencia replicando el metaanálisis y empleando otra forma de estudio estadístico. La necesidad de mayor rigor y transparencia abarca a toda la psiquiatría. Se ha hecho oír con mayor fuerza en el campo de la psicofarmacología,<sup>7</sup>

pero también existen controversias sobre la metodología de los metaanálisis que apoyan la eficacia de la psicoterapia.<sup>8-10</sup> Por lo tanto, parece recomendable extremar una actitud de cautela y de reflexión crítica. D. Kahneman, psicólogo a quien se le otorgó el Premio Nobel de Economía por sus trabajos sobre la toma de decisiones en situaciones de incertidumbre, previene contra una creencia que está en la base de todos los sesgos y que él resume en la palabra *WYSIATI: what you see is all there is*, o sea, actuar como si solo existiera lo que tenemos a la vista.

## Referencias bibliográficas

1. **Bielefeldt A, Danborg PB, Gøtzsche PC.** Precursors to suicidality and violence on antidepressants: systematic review of trials in adult healthy volunteers. *J R Soc Med* 2016; 109(10):381-92.
2. **Goldsmith L, Moncrieff J.** The psychoactive effects of antidepressants and their association with suicidality. *Curr Drug Saf* 2011; 6(2):115-21.
3. **Horder J, Matthews P, Waldmann R.** Placebo, prozac and PLoS: significant lessons for psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2011; 25(10):1277-88.
4. **Ioannidis JP.** Interpretation of tests of heterogeneity and bias in meta-analysis. *J Eval Clin Pract* 2008; 14(5):951-7.
5. **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):252-60.
6. **Ilyas S, Moncrieff J.** Trends in prescriptions and costs of drugs for mental disorders in England, 1998-2010. *Br J Psychiatry* 2012; 200(5):393-8.
7. Ministry of Health. 2007. Patterns of Antidepressant Drug Prescribing and Intentional Self-harm Outcomes in New Zealand: An ecological study. Wellington: Ministry of Health.

8. **Gøtzsche PC.** Deadly psychiatry and organised denial. 1 edition. People's Press; 2015. Disponible en: <<http://www.deadlymedicines.dk/wp-content/uploads/2014/10/G%C3%B8tzsche-Deadly-Psychiatry-chapter-1.pdf>>. (Consulta: nov. 2016.)
9. **Leichsenring F, Luyten P, Hilsenroth MJ et al.** Psychodynamic therapy meets evidence-based medicine: a systematic review using updated criteria. *Lancet Psychiatry* 2015; 2(7):648-60.
10. **Steinert C, Kruse J, Leichsenring F.** Long-term outcome and non-response in psychotherapy: are we short-sighted. *Psychother Psychosom* 2016; 85(4):235-7.
11. **Leichsenring F, Abbass A, Gottdiener W, et al.** Psychodynamic therapy: a well-defined concept with increasing evidence. *Evid Based Ment Health* 2016; 19(2):64.

Carta al editor