

# **Temas candentes en farmacoterapia**

¿Son eficaces los  
antidepresivos o no?  
¿en qué pacientes?

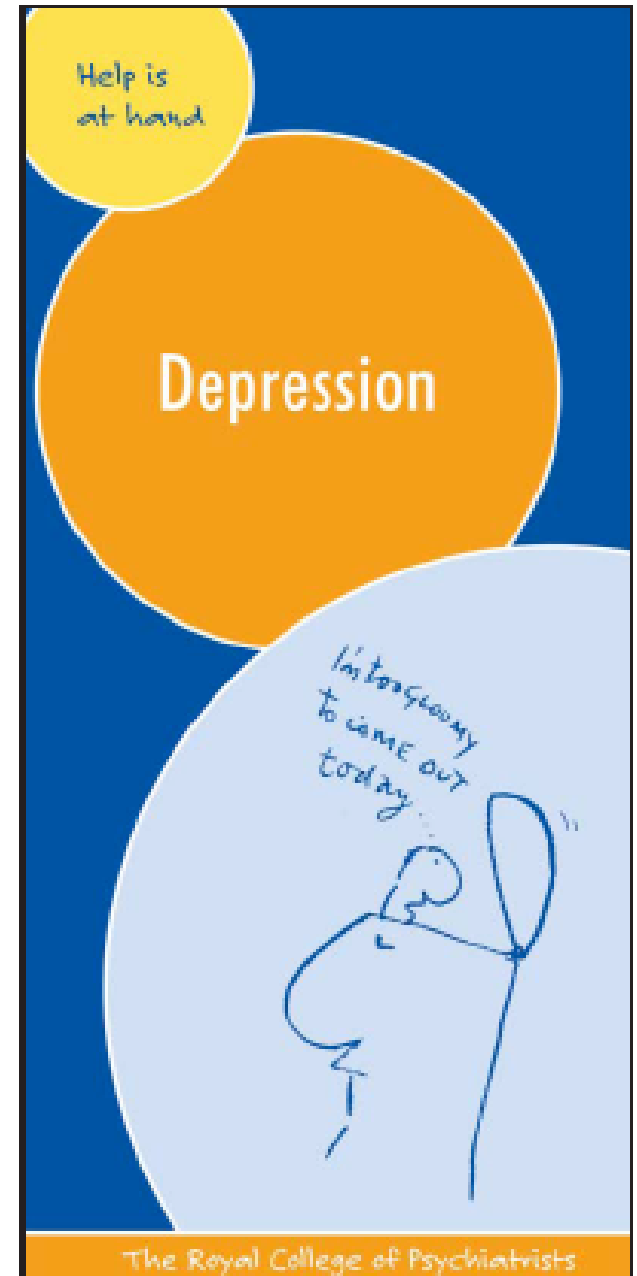
Clasificación de los antidepresivos según su mecanismo de acción

Medicamento	Recaptación 5-HT	Recaptación NA	Bloqueo ACh	Bloqueo H1	Bloqueo Alfa-1	Bloqueo Alfa-2
<b>Inhibidores no selectivos de la recaptación de noradrenalina (NA) y de serotonina (5-HT) con acción antagonista sobre receptores adrenérgicos <math>\alpha_1</math> y <math>\alpha_2</math>, colinérgicos e histaminérgicos H1 (ADT)</b>						
Amitriptilina	+++	+++	+++	++++	+++	++
Clomipramina	++++	+++	+++	+++	+++	+
Doxepina	+++	++	+++	++++	+++	+
Imipramina	+++	+++	+++	+++	+++	+
Maprotilina						
Nortriptilina	++	+++	++	+++	+++	+
Trimipramina	++	++	+++	++++	+++	+
<b>Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)</b>						
Citalopram	++++	+	-	++	+	+
Escitalopram	++++	+	-	++	+	+
Fluoxetina	+++	++	+	-	+	+
Fluvoxamina	++++	++	+	-	+	+
Paroxetina	++++	+++	++	-	+	+
Sertralina	++++	++	++	-	+	+
<b>Inhibidor selectivo de la recaptación de noradrenalina (IRNA)</b>						
Reboxetina	-	++++				
<b>Inhibidor de la recaptación de noradrenalina y serotonina (IRNS)</b>						
Duloxetina	++++	++++	-	-	-	-
Venlafaxina	++++	+++	-	-	-	-
<b>Inhibidor selectivo de la recaptación de noradrenalina y dopamina</b>						
Bupropión	+	+	+	+	+	+
<b>Antagonista de receptores <math>\alpha_2</math> presinápticos (autorreceptores) y 5HT<sub>2</sub> y 5HT<sub>3</sub></b>						
Mianserina	+	+	++	++++	++	+++
Mirtazapina	+	+	++	++++	++	+++
<b>Antagonista de receptores 5HT<sub>2</sub> y moderado efecto inhibitor de la recaptación de serotonina (SARI)</b>						
Trazodona	+	++	-	++	+++	++
<b>Inhibidor irreversible no selectivo de la monoaminoxidasa (IMAO)</b>						
Tranilcipromina	-	-	-	--	-	-
<b>Inhibidor reversible y selectivo de la monoaminoxidasa A (IRMA)</b>						
Moclobemida	-	-	-	-	-	-

++++: Muy elevado, +++: Elevado, ++: Moderado, +: Débil.

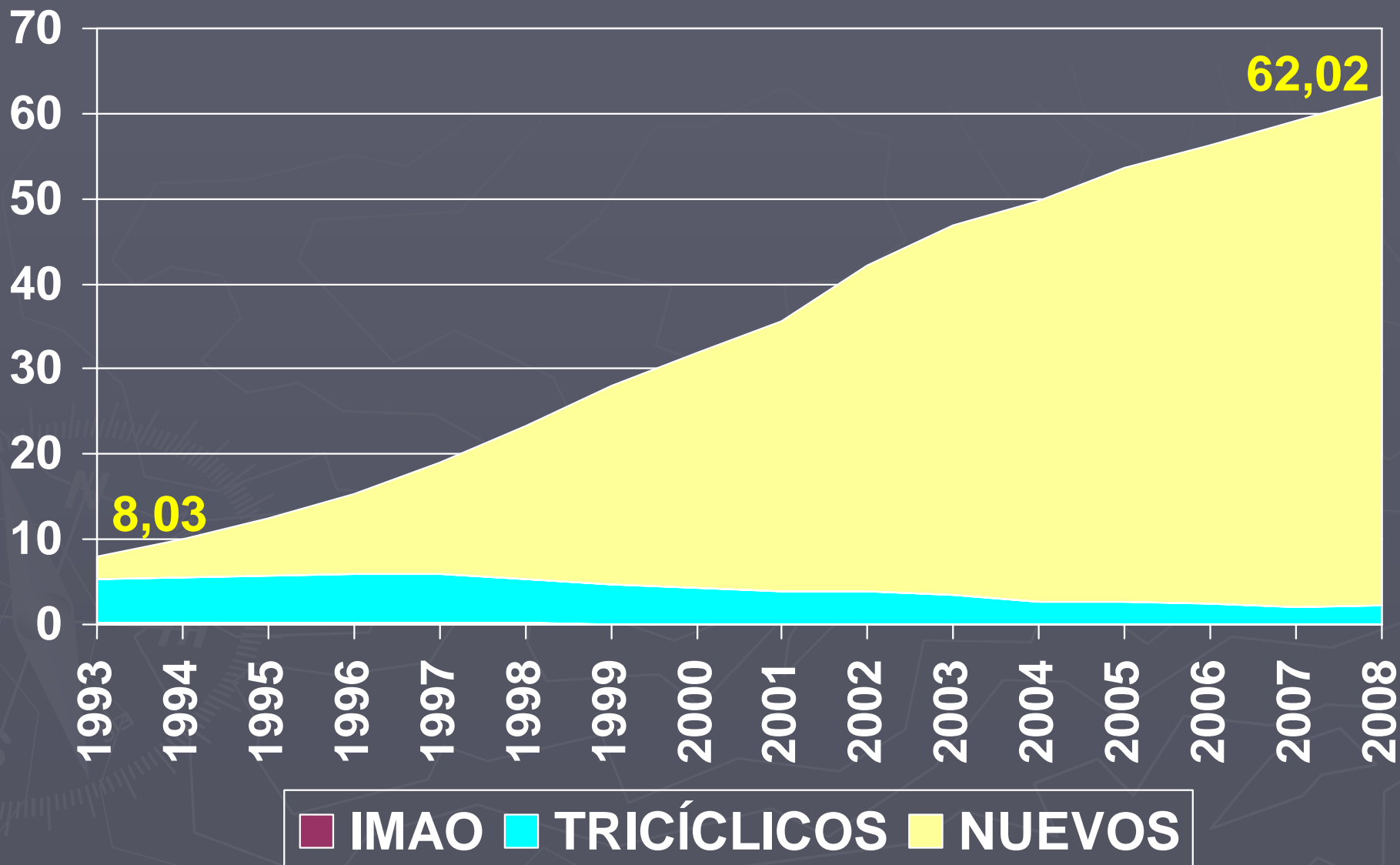
# WHO World Health Report 1999

“vamos a trabajar para que a la salud mental - y en particular el descuidado azote de la depresión – se le de la atención que merece “



Campaigns raising awareness of depression have contributed to increased prescribing of antidepressants

# UTILIZACIÓN DE ANTIDEPRESIVOS EN NAVARRA



El 96,5% de las DHD corresponden a los nuevos antidepresivos

	ENVASES	PVP	DHD
AMITRIPTILINA	22146	42.767,93	1,21
CLOMIPRAMINA	6465	41.611,59	0,54
MAPROTILINA	2979	14.186,22	0,20
IMIPRAMINA	1592	5.367,68	0,17
DOXEPINA	116	402,28	0,01
NORTRIPTILINA	234	490,32	0,01
TRIMIPRAMINA	39	94,62	0,00
DOSULEPINA	31	132,06	0,00
ESCITALOPRAM	76384	2.479.913,74	13,46
PAROXETINA	41396	1.276.987,76	8,89
SERTRALINA	39694	676.943,60	8,18
CITALOPRAM	40838	544.014,23	6,07
FLUOXETINA	30708	251.784,19	5,16
FLUVOXAMINA	4834	49.563,96	0,58
VENLAFAXINA	39274	1.944.170,32	6,38
MIRTAZAPINA	50975	1.506.603,98	5,95
DULOXETINA	26941	1.213.375,40	3,07
TRAZODONA	18771	167.538,73	1,45
MIANSERINA	6594	42.670,62	0,42
REBOXETINA	1921	65.174,40	0,25
MOCLOBEMIDA	65	1.580,55	0,01
	<b>411997</b>	<b>10.325.374,18</b>	<b>62,00</b>



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

Andrea Cipriani, Toshikazu Furukawa, Georgia Salanti, John R Geddes, Julian PT Higgins, Rachel Churchill, Norio Watanabe, Aitaro Nakagawa, Ichiro M Omer, Hugh McGee, Michele Tansella, Corrado Barbui

**Lancet 2009; 373: 746-58**

Published Online

January 29, 2009



Portada > Salud > **Psiquiatría Infantil y Juvenil**

**ENTRE 12 FÁRMACOS DE NUEVA GENERACIÓN**

## **El 'top ten' de los antidepresivos**

- Un estudio analiza la eficacia y tolerancia de 12 medicamentos para la depresión
- Sertralina y escitalopram son los mejores y reboxetina el menos eficaz
- El uso de estos productos en la población infantil sigue estando limitado



25th February 2009

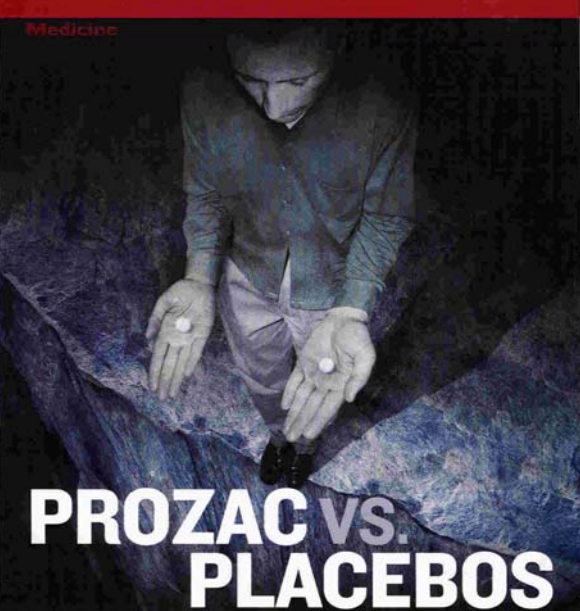
Issue date: December 2004, with amendments April 2007

Quick reference guide (amended)

## Depression: management of depression in primary and secondary care

# Using Second-Generation Antidepressants to Treat Depressive Disorders: A Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians

Amir Qaseem, MD, PhD, MHA; Vincenza Snow, MD; Thomas D. Denberg, MD, PhD; Mary Ann Forclea, MD; and Douglas K. Owens, MD, MS, for the Clinical Efficacy Assessment Subcommittee of the American College of Physicians\*



- ▶ Los sesgos de publicación de los datos del registro de ECA de la FDA resultan en una inadecuada caracterización de la eficacia de los antidepresivos (Turner)

- ▶ Incluso en los de resultados positivos la eficacia de los antidepresivos es estadísticamente significativa pero su significación clínica es discutible (Kirsch)



SPECIAL ARTICLE

## Selective Publication of Antidepressant Trials and Its Influence on Apparent Efficacy

Erick H. Turner, M.D., Annette M. Matthews, M.D., Eftihia Linardatos, B.S.,  
Robert A. Tell, L.C.S.W., and Robert Rosenthal, Ph.D.

N Engl J Med 2008;358:252-60.

74 ECAs registrados por la FDA  
12 antidepresivos  
12.564 pacientes

► 31% de los ECA de la FDA no se publicaron.

- ▶ **37** estudios **publicados positivos**.
- ▶ **1** estudio **positivo no publicado**.
- ▶ **22** estudios **negativos no publicados**.
- ▶ **11** estudios **negativos publicados “maquillados”**:

▶ Según las publicaciones:

📖 94% de los estudios positivos.

▶ Según registro de la FDA:

📖 51% positivos.

▶ Metanálisis separados de los estudios publicados y de la FDA muestran un **incremento del efecto** entre el 11% y el 69%, con una media del 32 %.

# Irving Kirsch et al.



***By Shankar Vedantam***

Washington Post Staff Writer

Tuesday, May 7, 2002; Page A01

**"After thousands of studies, hundreds of millions of prescriptions and tens of billions of dollars in sales, two things are certain about pills that treat depression: Antidepressants like Prozac, Paxil and Zoloft work. And so do sugar pills."**

**Listening to Prozac but hearing placebo:  
A meta-analysis of antidepressant  
medication.** Kirsch, Irving; Sapirstein, Guy.  
**Prevention & Treatment.** Vol 1(2), Jun  
1998

- ▶ **El placebo** reproduce aproximadamente el **75% de la mejoría del fármaco.**
- ▶ **Cuestionan las causas de la mejoría del 25% restante.**

**The emperor's new drugs: An analysis of antidepressant medication data submitted to the U.S. Food and Drug Administration.** Kirsch, Irving; Moore, Thomas J.; Scoboria, Alan; Nicholls, Sarah S. **Prevention & Treatment.** Vol 5(1), Jul 2002

► **Diferencias estadísticamente significativas a favor del fármaco:**

 **18%**

 **2 puntos en la escala Hamilton**

► **Debido al pequeño tamaño del efecto cuestiona su significación clínica**

**Initial Severity and Antidepressant Benefits: A Meta-Analysis of Data Submitted to the Food and Drug Administration.** Irving Kirsch, Brett J. Deacon, Tania B. Huedo-Medina, Alan Scoboria, Thomas J. Moore, Blair T. Johnson.  
**PLoS Med 2008; 5:e45**

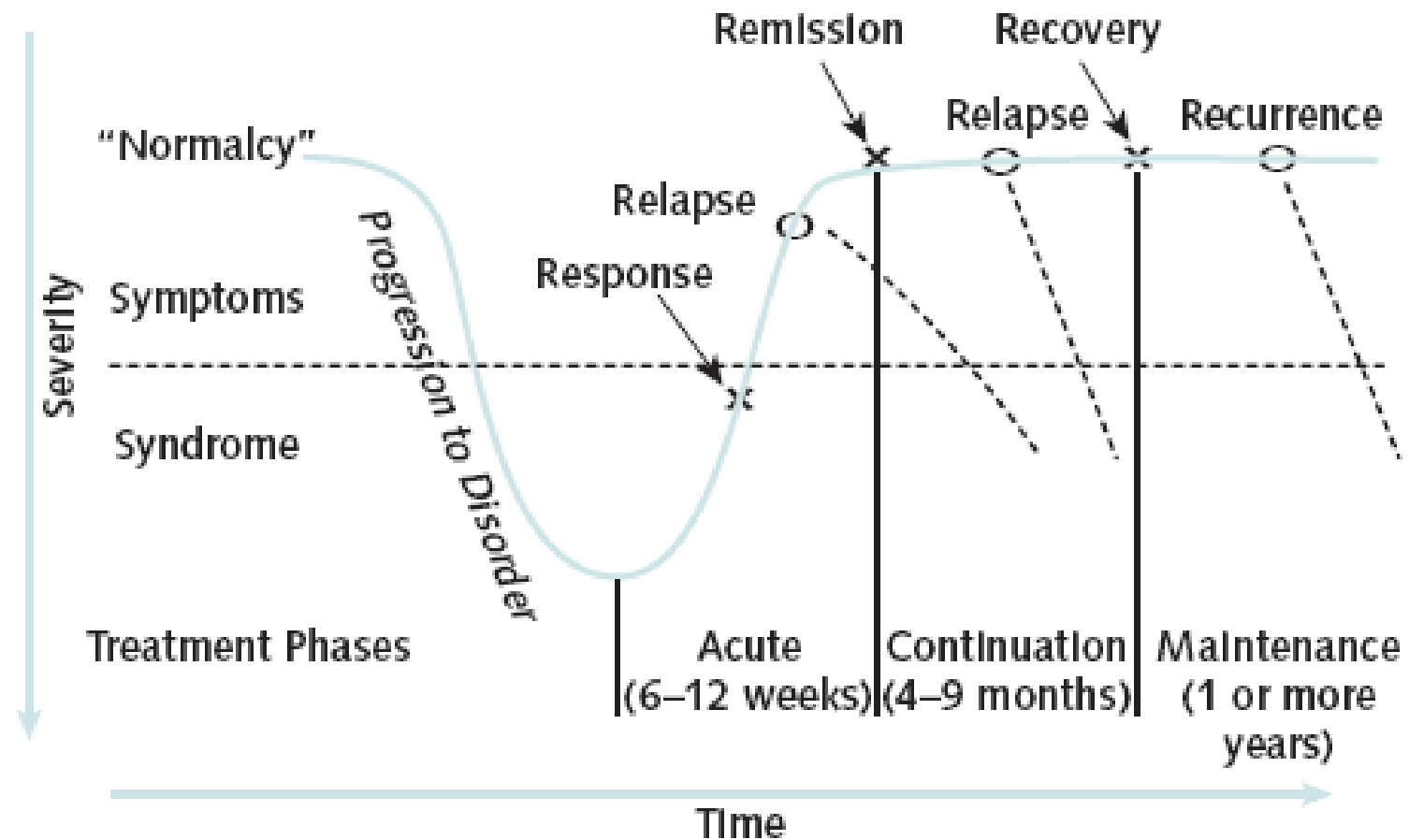
- **La eficacia de los antidepresivos se incrementa con la gravedad inicial de la depresión.**
- **Pero esa diferencia es pequeña.**
- **La atribuye a pérdida de eficacia de placebo y no a incremento de eficacia de los antidepresivos**

Khan A, Brodhead AE, Kolts RL, Brow WA. Severity of depressive symptoms and response to antidepressants and placebo in antidepressants trials. J. Psych Res 2005; 39: 145-150

## ► NNT: 6.25

- 📖 Las consecuencias del tratamiento subóptimo de la depresión son muy graves.
- 📖 No existen ECA del tratamiento óptimo de la depresión.
- 📖 Especialmente no existen datos en los pacientes más graves
- 📖 La alternativa de las psicoterapias adolece de las mismas limitaciones y más

Figure. Phases of treatment of major depression.



Reproduced with permission from Physicians Postgraduate Press (Kupfer DJ. Long-term treatment of depression. J Clin Psychiatry. 1991;52 Suppl:28-34. [PMID: 1903134]).



Sequenced Treatment Alternatives

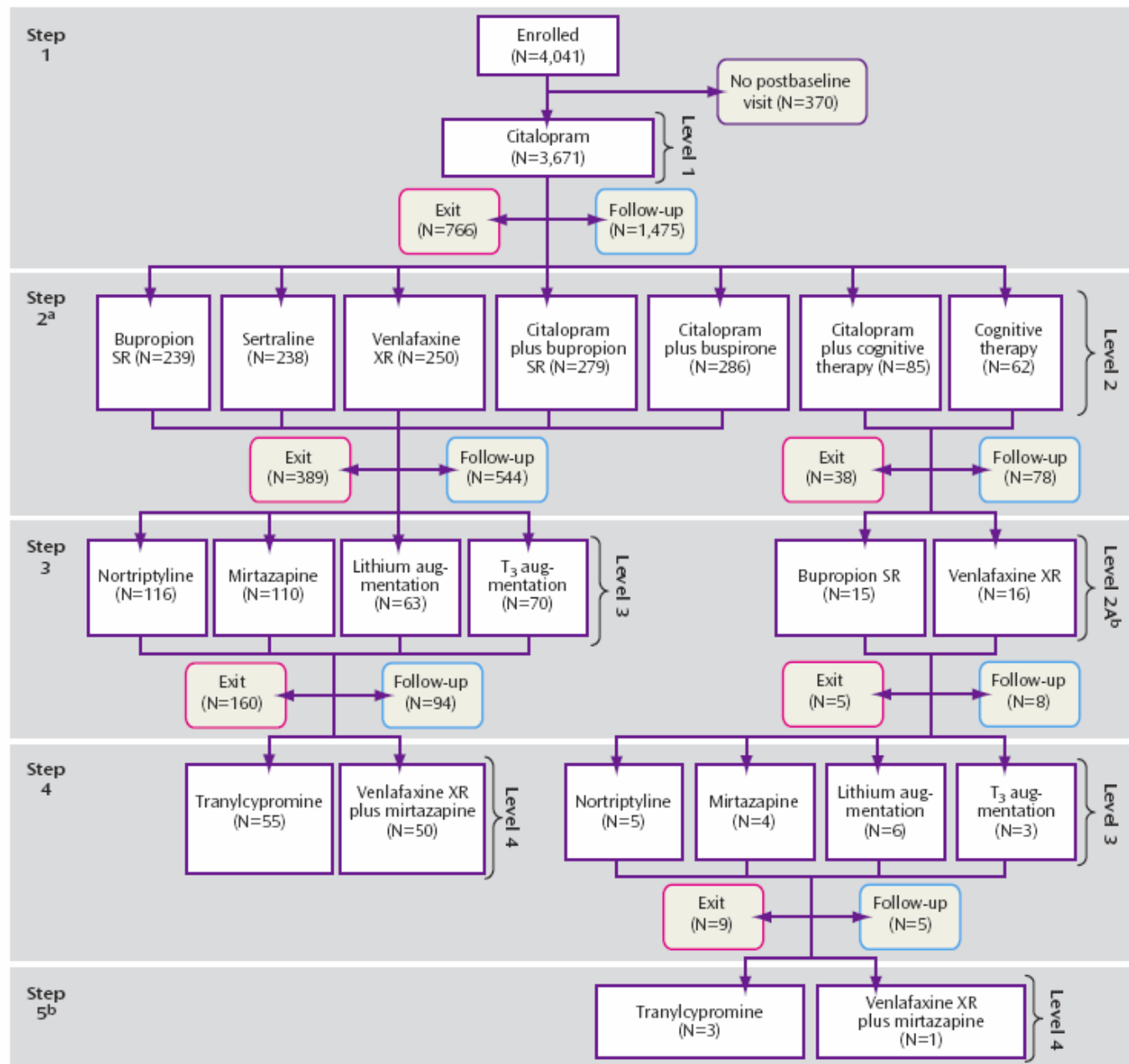
STAR★D

to Relieve Depression

**STAR\*D Internet site**

[www.star-d.org](http://www.star-d.org)

FIGURE 1. Overall STAR\*D Participant Flow



<sup>a</sup> Nine participants entered step 2 without a step 1 postbaseline visit being recorded.

<sup>b</sup> Only possible for participants who received cognitive therapy alone or cognitive therapy plus citalopram at step 2.

# ¿Cuántos remiten, cuántos responden, cuántos recaen?

- ▶ 38% no responden al primer tto
- ▶ 54% no remiten al primer tratamiento
- ▶ Sólo el 70% remiten en la secuencia completa de tratamiento
- ▶ Recaen entre el 30 y el 80% de los pacientes que realizan el seguimiento en el primer año (media de 2-4 meses)

# Primaria/especializada: ¿Tratan diferentes depresiones?

► No diferencias significativas salvo:

📖 Tasas ligeramente superiores de trastornos médicos generales en PRIMARIA

📖 Tasas ligeramente superiores de intentos de suicidio en ESPECIALIZADA

# Remisión/Respuesta: ¿es tan rápida como nos dicen?

- ▶ Se necesita más tiempo del esperado para alcanzar la remisión/respuesta:
  - 📖 1/3 de los que finalmente responden, lo hacen después de 6 semanas.
  - 📖 1/2 de los que finalmente remiten lo hacen después de 6 semanas.
- ▶ Cambiar un tratamiento potente y bien tolerado a un paciente por poca respuesta a las 6 semanas es un mal consejo médico
- ▶ Cada paso, 12 semanas, hasta 14. (puede estar justificado ampliarlo más?)

# Remisión/Respuesta: ¿Evaluación global o por síntomas?

► Los pacientes no informan de mejorías en evaluaciones de tipo “impresión clínica global”

— Una respuesta inicial del 20% puede permitir incrementar la dosis a las 6 semanas si lo tolera o prolongar el tratamiento más de 10 semanas con probabilidades significativas de al menos responder, sino remitir, a las 12 semanas

# Elección del tratamiento: ¿qué dice el paciente?

- ▶ Los pacientes ejercen claramente su derecho a elegir entre cambiar o potenciar en los niveles 2 y 3 de tratamiento.
- Los que responden parcialmente y toleran bien el tratamiento prefieren potenciarlo.
- ▶ Si van mal o no toleran, prefieren cambiarlo.

# Elección del tratamiento: Nivel 2

## ► **No sabemos si es mejor cambiar o potenciar en el nivel 2.**

📖 El cambio a otro ISRS, a un Dual (venlafaxina) o a Bupropion es efectivo.

📖 La potenciación con Bupropion es más eficaz y mejor tolerada que con buspirona.

## ► **Grandes diferencias en el patrón farmacológico no se corresponden con diferencias de eficacia clínica sustanciales**



# ¿Qué pasa con la Terapia cognitiva?

- ▶ No hay diferencias de resultados entre TC como cambio o potenciación versus cambio o potenciación farmacológica.
- ▶ **La TC puede ser un buen tratamiento en pacientes que no responden a medicación.**
- ▶ La TC la eligieron menos de los esperados:
- ▶ Cambian fármaco por TC los pacientes menos graves.
- ▶ Curiosamente responden muy mal al volver a los fármacos en el siguiente paso.

# ¿Qué pasa cuando llegamos nivel 3?

- ▶ Empezamos a hablar de **resistencia** al tratamiento.
- ▶ No hay diferencias significativas al cambiar de mecanismo de acción: entre mirtazapina y un tercer inhibidor de la recaptación (Nortriptilina).
- ▶ La **potenciación**:
  - 📖 con T3 fue tan buena o mejor que con Litio (hay que profundizar en esto).
  - 📖 El litio a altas dosis es más eficaz, pero peor tolerado.

# ¿Y en el nivel 4?

- ▶ Ya son bastante resistentes al tratamiento.
- ▶ La Tranilcipromina (IMAO, Parnate). Da peores resultados de los esperados:
  - 📖 Por el periodo de lavado?
  - 📖 Por dosis bajas?
  - 📖 Por mala tolerancia?
- ▶ **La combinación de Venlafaxina y Mirtazapina es aceptablemente tolerada y tiene una eficacia al menos modesta**

# ¿Abandonan los pacientes?

- ▶ Las tasas de abandono del tratamiento son significativas: Paso 1: 20.9; Paso 2: 29.7; Paso 3: 42.3%.
- ▶ La mayor parte de los que abandonan no estaban en remisión.
- ▶ Son necesarios métodos para asegurar la retención y tratamientos que realmente actúen antes

# ¿Cuál es el resultado a largo plazo?

- ▶ La remisión al entrar en la fase de seguimiento, tanto en el paso 1, 2 ó 3, mejora el pronóstico.
  - 📖 La probabilidad de remisión se reduce a cada paso: 37-31-14-13%
- ▶ Los que precisan más pasos de tratamiento, recaen más y más rápido aunque alcancen la remisión. Hay que seguirlos más.
- ▶ Implicaciones:
  - 📖 Más importancia al efecto a largo plazo, no solo al agudo.
  - 📖 ¿Cómo tratar las recaídas?

# ¿Cómo organizar la asistencia?

- ▶ La atención primaria, con tiempo y sistemas de apoyo y retribución que permitan realizar tratamientos de alta calidad basados en métodos cuantitativos pueden realizar los pasos 1 y 2.
- ▶ Niveles 3 y 4, con tratamientos más complejos, menos eficaces, con menor evidencia: para los especialistas

# ¿Cambio, combinación o potenciación?

- ▶ El diseño permite elegir entre cambio o asociación. La mayor parte eligen asociación
- ▶ Las asociaciones se muestran seguras y tolerables.
- ▶ No se comparan con monoterapia de forma específica, salvo el nivel 4.
- ▶ Si el objetivo es la remisión, se podría plantear asociar en el primer o segundo nivel
  - 📖 **Puede existir una heterogenidad clínica: distintos tipos de depresión que responden a distintos tratamientos.**
  - 📖 **La asociación es más potente y de amplio espectro**

# Conclusiones





# Implicaciones para la investigación

- ▶ Los ECA se nutren de voluntarios sintomáticos, sin comorbilidad ni cronicidad, no representativos.
- ▶ Para incluir paciente reales en estudios con placebo hay que garantizar la seguridad del paciente y la validez interna del estudio.
- ▶ Seguramente se reduciría la tasa de repuesta a placebo

# Como mejorar la Investigación

- ▶ Estudios con financiación pública
- ▶ Farmacogenómica
- ▶ Nuevos conceptos de fármacos basados en patofisiología
- ▶ Nuevas medidas de resultados, instrumentos y biomarcadores
- ▶ Estrategias de publicación claras
- ▶ Tener en cuenta el numero total de ensayos al aprobar un fármaco
  - 📖 Cuantificar el valor de los resultados
- ▶ Prolongar el tiempo de duración del ensayo

# Aplicabilidad a la realidad

- ▶ Duración de los tratamientos
- ▶ Psicoterapias asociadas
- ▶ Técnicas de potenciación y asociación
- ▶ Características de los profesionales
- ▶ Características del sistema sanitario
- ▶ Etc...

# Conclusiones

- ▶ Es necesario comparar los efectos a largo plazo de cada tipo de tratamiento.
- ▶ Nos falta saber cual es el mejor tratamiento para cada paciente concreto (por características clínicas o polimorfismos genéticos).
- ▶ Nos faltan datos por subpoblaciones de pacientes por tipo de síntomas o características sociodemográficas.
- ▶ Desconocemos cual es la mejor secuencia para un paciente dado.
- ▶ Seguimos necesitando tratamientos más eficaces.

# Conclusiones de la práctica

- ▶ La separación entre lo que hacemos y lo que sabemos es bastante amplia.
- ▶ La remisión es el objetivo teórico, pero en la práctica no se evalúa adecuadamente ni se persigue con saña.
- ▶ Con frecuencia no se alcanzan dosis adecuadas, durante el tiempo adecuado, o no se cambia a tiempo el tratamiento.
- ▶ Con frecuencia asociamos antidepresivos en base a evidencia escasa.

# Elegir un antidepresivo

1. EFICACIA
2. EFICIENCIA
3. SEGURIDAD
4. TOLERABILIDAD
5. Y no os olvidéis de los precios!!!!

# Gestión de la depresión

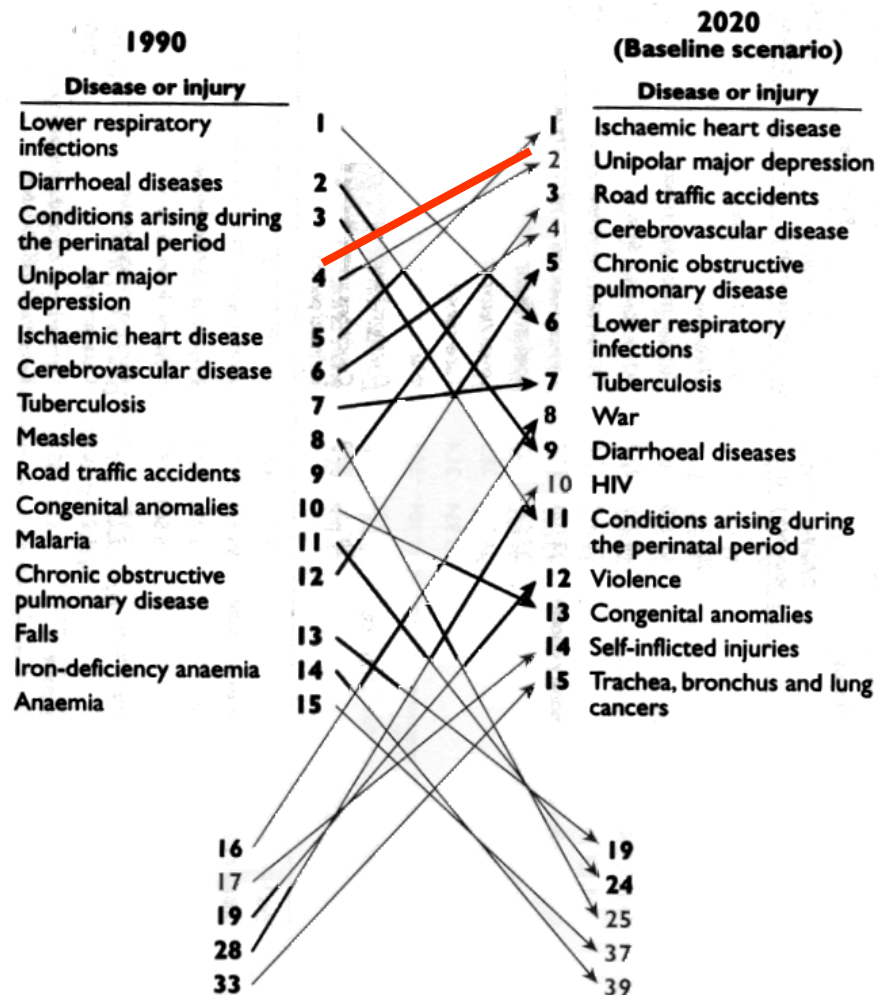
## - Cómo realizarla ? -

- ▶ Salud Mental Basada en la Evidencia:
  - 📖 Qué
- ▶ Protocolos:
  - 📖 Qué & Cuándo
- ▶ Guías:
  - 📖 Qué & Cuándo & por qué
- ▶ Programas:
  - 📖 qué & cuándo & por qué & por quien, por cuánto tiempo, en qué orden, en qué combinación & dónde
- ▶ Gestión de la enfermedad
  - 📖 ibid. & con qué resultados y a qué coste





Figure 7.12 Change in rank order of DALYs for the 15 leading causes, world, 1990–2020

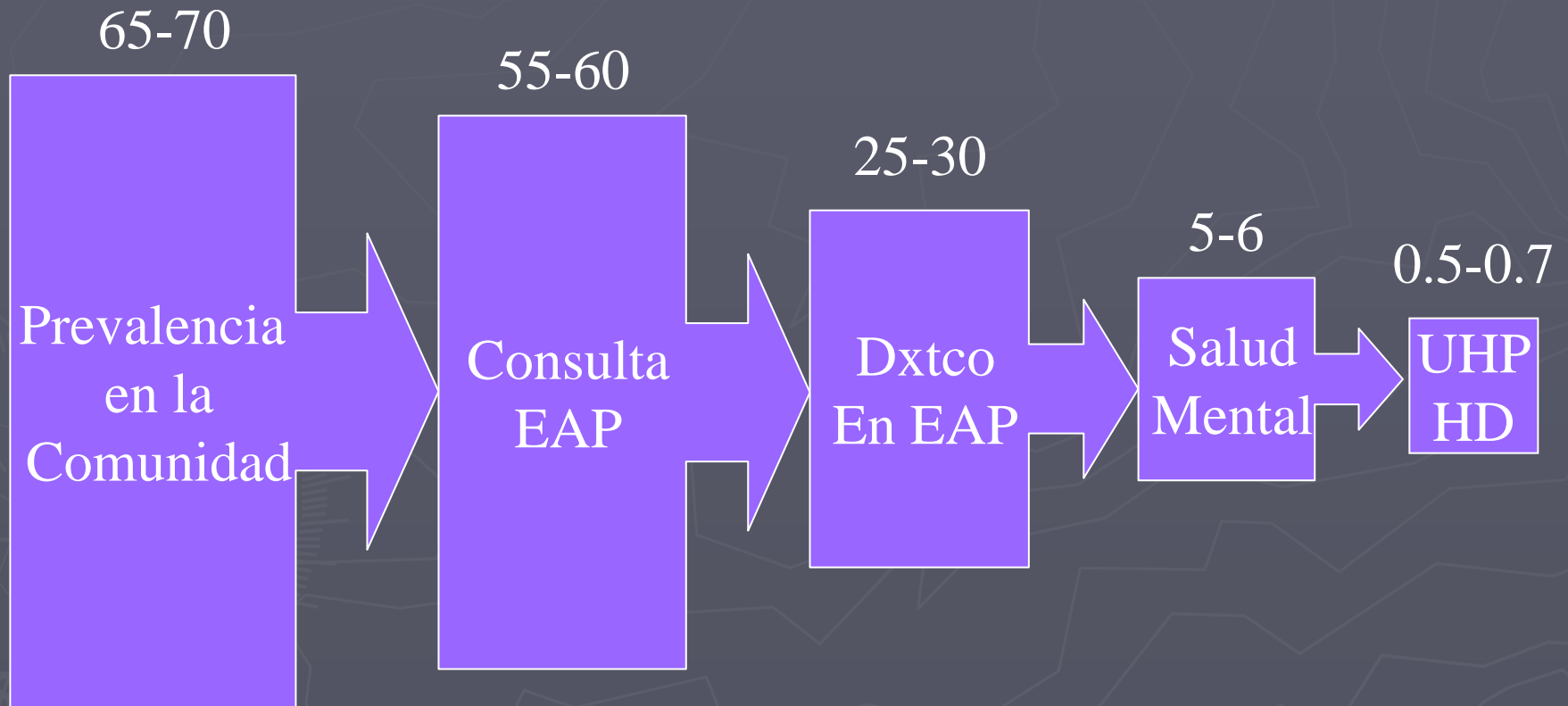


## Carga Global de la enfermedad

La depresión mayor a nivel mundial será la segunda causa de discapacidad (DALY's) en 2020

Murray CJL & Lopez AD  
WHO, Harvard SPH & Worldbank (1996)

# Depresión: epidemiología & utilización de servicios (por 1000 al año)



# Gestión de la depresión

- Cómo mejorarla ? -

- ▶ EBMHC (ECAs): Qué
- ▶ Protocolos: Qué & Cuándo
- ▶ Guías: Qué & Cuándo & Por qué

# Maquillaje

- ▶ 11 estudios negativos publicados “maquillados”: abstract y análisis post hoc.
- ▶ Estudios multicéntricos negativos, se publica solo los resultados de los centros positivos.
- ▶ Análisis de eficacia parciales, omitiendo los resultados previstos en el protocolo.
- ▶ Incluyen los datos de centros outlier.

# Causa de los sesgos

- ▶ No remisión para publicación.
- ▶ No aceptación para publicación.
- ▶ Publicación de estudios equívocos: comparación con principio activo.
- ▶ Cuestionamiento de la relevancia de los estudios fallidos

# Depresión mayor

- ▶ Crónica, Grave, Recurrente
- ▶ Asociada a importante comorbilidad física (2/3) y psiquiátrica (2/3).
- ▶ Casi el 40% se inician antes de los 18 años.
- ▶ Más de la mitad tiene antecedentes familiares de trastornos del humor en al menos un familiar de primer grado.
- ▶ Más del 50% asocian síntomas ansiosos.

# Tácticas de tratamiento

- ▶ Desarrolla e implementa un método fácilmente aplicable para aumentar la calidad de la atención en la práctica clínica y en ECA con grupos representativos de pacientes: “measurement-based care”.
  - 📖 En base a una evaluación de “lápiz y papel” de los síntomas y de los efectos secundarios, en cada visita.
  - 📖 Guía basada en estas medidas para recomendar el tiempo, la dosis o el cambio de tratamiento.
  - 📖 Alta calidad y consistencia en el tratamiento.
  - 📖 Resultados equivalentes en primaria y especializada