



El uso de antidepresivos y su relación con los efectos adversos. Una revisión sistemática de la bibliografía

► La evidencia acumulada demuestra un aumento importante en el uso de antidepresivos a nivel mundial. Estos fármacos son utilizados en múltiples trastornos mentales como los trastornos depresivos y ansiosos, el trastorno de estrés postraumático, el trastorno disfórico premenstrual, el trastorno obsesivo compulsivo, la bulimia nervosa y el trastorno por atracón, entre otros. El perfil de seguridad de los antidepresivos es controversial: aunque la eficacia y aceptabilidad de dichos fármacos han sido documentadas, la evaluación de la seguridad de su uso continúa teniendo un sesgo inherente a debilidades metodológicas de los Ensayos Clínicos Aleatorizados (muestras pequeñas y no representativas, reportes inconsistentes de los efectos adversos y exposiciones de corta duración).

En esta revisión se evalúa la calidad de la evidencia de meta-análisis de estudios observacionales publicados; estos estudios evalúan la relación entre el uso de antidepresivos y el riesgo de presentar efectos adversos.

Se incluyeron únicamente revisiones sistemáticas evaluadas por expertos, de meta-análisis de estudios observacionales con diseño de cohorte, casos y controles o casos y controles anidados, que midieran la asociación entre el uso de antidepresivos y cualquier efecto adverso, en grupos poblacionales de todas las edades.

Se identificaron 4 471 estudios, de los cuales se incluyeron 45 meta-análisis. De acuerdo con la evaluación AMSTAR-2, dos meta-análisis (4.4%) eran de alta calidad; 33 (73.4%), de moderada calidad; 8 (17.8%), de baja calidad y dos (4.4%), de muy baja calidad.

Descripción de las asociaciones

Dentro de los 45 meta-análisis se encontraron 120 asociaciones que incluían 1012 efectos adversos individuales asociados a la exposición a fármacos antidepresivos para el número necesario a tratar estimado en los estudios. La media del número de ajustes en el análisis fue de siete con un rango intercuantil de 4-12. Setenta y cuatro (61.7%) de

las asociaciones involucraron efectos adversos relacionados con maternidad y/o embarazo. El 66.7% de las asociaciones incluyeron el uso de ISRS o ISRSN, 7.5% ADT, y 25.8% otros antidepresivos o una combinación de los mismos.

Evaluación general de la calidad de la evidencia

Evidencia convincente

De las 120 asociaciones, tres (2.5%) presentaron evidencia convincente: uso de ISRS y aumento del riesgo de intento de suicidio y/o suicidio consumado en niños y adolescentes (asociación de alta calidad de acuerdo con la evaluación AMSTAR-2), exposición a cualquier antidepresivo antes del embarazo y a ISRS durante el embarazo y trastornos del espectro autista (asociaciones de moderada calidad de acuerdo con la evaluación AMSTAR-2).

Evidencia altamente sugestiva

Once asociaciones (9.2%) entre el uso de antidepresivos y un mayor riesgo de presentar efectos adversos, tuvieron evidencia altamente sugestiva: TDAH en niños, desarrollo de cataratas (asociado al uso de ADT), sangrado severo en cualquier sitio, sangrado de tubo digestivo alto, hemorragia postparto, parto pretérmino, calificación baja de APGAR a los cinco minutos, fracturas por osteoporosis (asociado al uso de ADT e ISRS), y riesgo de fractura de cadera. Siete de las asociaciones antes mencionadas fueron de moderada calidad de acuerdo con la evaluación AMSTAR-2.

El tamaño del efecto en las asociaciones con evidencia convincente y altamente sugestiva fue pequeño y la prevalencia fue baja en general.

Evidencia sugestiva, débil y sin evidencia

Se encontró evidencia sugestiva en 21 asociaciones; para el resto la evidencia fue débil o nula.

Se realizó una revisión de 45 meta-análisis de estudios observacionales. En los análisis global y sensitivo, solamente algunas de las 74 asociaciones estadísticamente significativas entre el uso de antidepresivos y la aparición de efectos adversos presentaron evidencia convincente, entre ellas el uso de antidepresivos y un aumento del riesgo de suicidio y/o suicidio consumado en menores de 19 años de edad (estudios de ISRS), y el uso materno de antidepresivos y la aparición de autismo en el recién nacido, parto pre término y dificultad para la adaptación del neonato. Sin embargo, las pocas asociaciones con evidencia convincente no reflejaron una causalidad, y ninguna de ellas mantuvo la eviden-

Clasificación de criterios de credibilidad en estudios observacionales

Clasificación	Criterios
Evidencia convincente (clase I)	> 1000 casos
	Asociaciones significativas por cálculo de efectos al azar ($p < 1 \times 10^{-6}$)
	Sin evidencia de efecto en estudios pequeños
	Sin evidencia de sesgos significativos
	Intervalos de predicción que no incluyan el valor nulo
	Mayor estudio nominalmente significativo ($p < 0.05$)
	Sin heterogeneidad importante (ej, $I^2 < 50\%$)
Evidencia altamente sugestiva (clase II)	> 1000 casos
	Asociaciones significativas por cálculo de efectos al azar ($p < 1 \times 10^{-6}$)
	Estudios más grandes con significación estadísticas ($p < .05$)
Evidencia sugestiva (clase III)	> 1000 casos
	Asociaciones significativas por cálculo de efectos al azar ($p < 1 \times 10^{-3}$)
Evidencia débil (clase IV)	Cualquier otra asociación con $p \leq 0.05$
Asociación no significativa (NS)	Cualquier otra asociación con $p > 0.05$

cia convincente después de ajustar por factores de confusión por indicación.

Esta es la primera revisión de la bibliografía que evalúa sistemáticamente el riesgo potencial de presentar efectos adversos al utilizar antidepresivos; basada en la evaluación de una gran cantidad de meta-análisis de estudios observacionales y la calificación de la evidencia utilizando criterios de credibilidad reconocidos.

Los hallazgos encontrados deben ser considerados e integrados con la evidencia de la eficacia del uso de antidepresivos encontrada en Ensayos Clínicos Aleatorizados, al considerar el uso de estos en niños y adolescentes. Una red de meta-análisis de ECA en niños y adolescentes mostró que ningún antidepresivo, excepto la fluoxetina, fue superior al placebo; que diversos antidepresivos tuvieron mayores tasas de discontinuación al comparar con placebo; y que la venlafaxina incrementa el riesgo de suicidio incluso al ser utilizada por periodos cortos. Los resultados sugieren que factores de confusión por indicación contribuyen a la preocupación de utilizar antidepresivos en niños y adolescentes; asimismo, la evaluación del riesgo-beneficio del uso de dichos fármacos (principalmente ISRS) en esta población, depende de la condición psiquiátrica para la cual se utilicen.

Por el contrario, se encontró una evidencia altamente sugestiva que apoya el papel protector de los antidepresivos contra la suicidabilidad en población adulta, información que es consistente con los resultados de una red de meta-análisis de ECA en adultos que muestran que todos los antidepresivos resultan superiores al placebo para reducir la sintomatología depresiva. Asimismo, los meta-análisis apoyan la eficacia de los antidepresivos para el tratamiento

de los trastornos ansiosos y el trastorno obsesivo compulsivo en adultos.

En general, diversos efectos adversos asociados al uso de antidepresivos con evidencia altamente sugestiva, como la afección ósea y el sangrado de tubo digestivo, pueden prevenirse. Más aún, la asociación entre el uso de antidepresivos y ciertos efectos adversos varía entre grupos poblacionales (ej. un mayor riesgo de fracturas se presentó principalmente en adultos mayores de 65 años ya propensos a un deterioro del estado óseo y con otras comorbilidades).

De acuerdo con la evidencia convincente, antes de ajustar para factores de confusión por indicación, que apoya la asociación entre el uso materno de antidepresivos y el autismo en el recién nacido, así como otros efectos adversos en el neonato, el uso de dichos fármacos entre mujeres embarazadas debe restringirse. Sin embargo, debido a que la evidencia no se mantuvo convincente al ajustar para factores de confusión por indicación, dicha asociación podría deberse a condiciones preexistentes, más que al uso del medicamento.

Debido a que un episodio depresivo puede ser incapacitante por sí mismo, tanto para adolescentes como para la madre y el feto, la decisión de utilizar antidepresivos en estos grupos debe tomarse valorando el riesgo-beneficio de cada caso en particular; ni la adolescencia ni el embarazo deben ser considerados como contraindicaciones absolutas para su uso.

Dentro de las limitaciones del estudio: 1) No se evaluó la evidencia de meta-análisis de ECA. A pesar de que los estudios observacionales son el método más factible para de-

terminar riesgos poco frecuentes y a largo plazo, no están exentos de presentar sesgos, y sus resultados demuestran asociaciones que no implican causalidad. 2) Los resultados del análisis general pudieron verse afectados por la falta de aleatorización, posibles sesgos de canalización y factores de confusión por indicación; la asociación con suicidabilidad podría deberse a una falta de eficacia del medicamento, y la asociación de uso de ISRS durante el embarazo y el autismo incluyó estudios en los que no se ajustó para factores de confusión. 3) No se evaluaron antidepresivos nuevos. 4) Los datos relacionados con los efectos cardiometabólicos fueron insuficientes. 5) Se utilizó un sistema de calificación que es únicamente capaz de proveer alertas acerca de la presencia de sesgos, y no la naturaleza y extensión de estos.

Esta revisión muestra hallazgos importantes dentro del contexto del incremento del uso de antidepresivos a nivel mun-

dial. Es necesario llevar a cabo investigaciones futuras para confirmar las posibles asociaciones causales entre estos y los efectos adversos. No existen hoy en día contraindicaciones absolutas para el uso de antidepresivos respaldadas por evidencia convincente.

Sofía Vidal de la Fuente

Bibliografía

Dragioti E, Solmi M, Favaro A y cols. Association of antidepressant use with adverse health outcomes. A systematic umbrella Review. *JAMA Psychiatry*, 2019; 76(12):1241-1255. doi:10.1001/jamapsychiatry.2019.2859

Kriadex[®]

clonazepam

el tratamiento **efectivo**
contra la ansiedad



NUEVA PRESENTACIÓN

20 mL

SSA 163300202C0691

Lozam[®]

Lorazepam

RAPIDEZ para continuar

- En el trastorno de **Ansiedad Generalizada.**
- Rápidas** concentraciones en sangre, máximas en **60 mins.**



Tabletas Birranuradas

SSA 173300202C7429

Alzam[®]

Disponible en:
 .25, .5, 1 y 2 mg con 30 tabletas
 .25 y .5 mg con 60 y 90 tabletas



el regreso a la **calma**

SSA 173300202C7240

Tabletas
Birranuradas

