

RESUMEN GRADE DEL ESTUDIO DE COHORTES RETROSPECTIVO:

Estudio retrospectivo sobre los registros en una base de datos de Atención Primaria: Actos suicidas, Eventos cardiovasculares y Epilepsias asociados con el uso de antidepresivos en personas de 20 a 64 años¹.

Abreviaturas: **AD:** antidepresivo; **AIT:** ataque isquémico transitorio; **DE:** desviación estándar; **EMIS (Egton Medical Information Systems):** sistema con los informes médicos para atención primaria; **HR:** Hazard Ratio; **IC 95%:** intervalo de confianza al 95%; **ISRS:** inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; **NND:** Número Necesario a tratar para Dañar a 1 paciente más que sin tratar; **NNT:** Número Necesario a Tratar para proteger a 1 paciente más con la intervención que con el control; **RAR:** Reducción Absoluta del Riesgo; **RR:** Riesgo Relativo; **TC:** tricíclicos.

NOTA: Para poder estimar la magnitud del efecto, nosotros calculamos la RAR y el NNT desde los HR que proporcionan los investigadores, con un intervalo de confianza al 95%. La calculadora con sus instrucciones está disponible en: http://evalmedicamento.weebly.com/uploads/1/0/8/6/10866180/calculadora_var_dicot.xls

I. INTRODUCCIÓN.

La depresión es un trastorno común y debilitante que a menudo se trata con antidepresivos. Existen algunos estudios dónde se expone que el uso de fármacos antidepresivos puede estar relacionado con un aumento de casos de suicidios, intentos de suicidios, eventos cardiovasculares y epilepsia o convulsiones. Esto es importante ya que los antidepresivos son el grupo de fármacos más prescritos en todo el mundo, y su uso se está incrementando cada vez más.

Los ensayos clínicos aleatorizados de antidepresivos tienden a ser de corto plazo y con baja potencia para detectar efectos sobre las actuaciones suicidas, eventos cardiovasculares y epilepsia, y los estudios observacionales muestran resultados contradictorios. Por estas razones, los investigadores publicaron en 2011 un estudio retrospectivo en mayores de 65 años², y se propusieron utilizar la misma metodología para averiguar las asociaciones en 239.000 personas de 20 a 64 años con un primer diagnóstico de depresión en Atención Primaria, que es lo que constituye el presente estudio.

II. LO PROYECTADO.

A) OBJETIVO: Evaluar la asociación entre los distintos fármacos antidepresivos y las tasas de suicidio e intentos de suicidio, eventos cardiovasculares (arritmia, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular), y epilepsia o convulsiones, en personas con edades de 20 a 64 años con el registro de un primer diagnóstico de depresión en Atención Primaria.

Seguimiento planificado: 5 años de media.

B) TIPO DE ESTUDIO: Estudio de cohortes retrospectivo. Para medir la diferencia de las densidades de eventos entre los grupos se utilizó el modelo de regresión logística de Cox para primeros

¹ 1) Coupland C, Hill T, Morriss R, Arthur A, Moore M, Hippisley-Cox J. Antidepressant use and risk of suicide and attempted suicide or self harm in people aged 20 to 64: cohort study using a primary care database. *BMJ*. 2015 Feb 18;350:h517.

2) Coupland C, Hill T, Morriss R, Arthur A, Moore M, Hippisley-Cox J. Antidepressant use and risk of cardiovascular outcomes in people aged 20 to 64: cohort study using primary care database. *BMJ* 2016 Mar 26;352:i1350.

3) Hill T, Coupland C, Morriss R, Arthur A, Moore M, Hippisley-Cox J. Antidepressant use and risk of epilepsy and seizures in people aged 20 to 64 years: cohort study using a primary care database. *BMC Psychiatry*. 2015 Dec 17;15:315.

² Coupland C, Dhiman P, Morriss R, Arthur A, Barton G, Hippisley-Cox J. Antidepressant use and risk of adverse outcomes in older people: population based cohort study. *BMJ*. 2011 Aug 2;343:d4551.

eventos³ (crudos y ajustados por las covariables que se mencionan más abajo), con expresión de los resultados en Hazard Ratio, habiéndose establecido un nivel alfa 0,05 de significación estadística.

Los registros se toman de una amplia base de datos de Atención Primaria llamada Qresearch. En el momento del estudio, la base de datos de QResearch contenía registros de salud longitudinales de más de 12 millones de pacientes, realizados por más de 600 médicos generales en todo el Reino Unido, los cuales registraron los datos usando el EMIS (Egton Medical Information Systems). La información registrada incluía las características de los pacientes, los diagnósticos clínicos, síntomas y medicamentos prescritos.

C) POBLACIÓN ESTUDIADA Y CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.

1º Criterios de inclusión: Todos los siguientes: 1) hombres o mujeres, 2) de edades comprendidas entre los 20 y 64 años, 3) con un primer registro de diagnóstico de depresión, y 4) a partir del 1 de enero 2000 a 31 de julio de 2011.

Para el diagnóstico de depresión se utilizaron los “Read Codes” (códigos clínicos utilizados por médicos generales para el diagnóstico en Reino Unido). Los pacientes fueron elegidos para la inclusión en el estudio si su diagnóstico de depresión había ocurrido al menos 12 meses después de su registro en el sistema informático EMIS, como medio para asegurar que el diagnóstico de depresión no es un recidiva o seguimiento de un diagnóstico de depresión previo. Se limitó la cohorte a pacientes con un primer diagnóstico de depresión, a fin rebajar o evitar un sesgo de selección, y para que la prescripción de antidepresivos durante el seguimiento no esté influenciada por ninguna preferencia ni experiencia previa que sería difícil tener en cuenta en el análisis.

2º Criterios de exclusión generales: Todos registros de pacientes con las siguientes condiciones: 1) diagnóstico de depresión previo al registro en la base de datos. 2) diagnóstico de esquizofrenia, trastorno bipolar, otro tipo de psicosis. 3) prescripción de Litio o fármacos antimaníacos. 4) prescripción de antidepresivo antes de iniciar el estudio (1-ene-2000), antes de ser registrado en la base de datos, antes de los 20 años o más de 36 meses antes del primer registro de diagnóstico de depresión. 5) Residentes temporales en la zona.

D) VARIABLES DE MEDIDA.

1º Variables primarias: 1) Suicidios e intentos de suicidio o autolesiones; 2) Eventos cardiovasculares: infarto de miocardio, arritmias y accidente cerebrovascular; 3) Epilepsias o convulsiones.

2º Variables secundarias: Análisis de subgrupos y ajustes de las variables primarias por edad, sexo, diagnóstico de depresión, severidad de depresión (a partir de códigos clínicos englobados en Read Codes), índice de privación material de Townsend, estatus de fumador, consumo de alcohol, grupo étnico, comorbilidades registradas en la base de datos y uso de otros medicamentos.

III. LO CONSEGUIDO.

A) ASIGNACIÓN DE LOS SUJETOS A LOS GRUPOS.

1º Personas que fueron a los grupos de expuestos y de no expuestos: El factor de exposición

³ Existen otros instrumentos estadísticos para primeros eventos más eventos recurrentes, que no se aplican en este estudio.

tener una prescripción de un antidepresivo. Los investigadores establecen 4 grupos de expuestos, que los constituyen los “períodos de expuestos” a antidepresivos (tricíclicos, ISRS, otros AD, o combinación de varios AD). El grupo de no expuestos lo constituyen los “períodos de no expuestos” a antidepresivos, a los que se suman los períodos completos de los pacientes que no tomaron ningún antidepresivo durante todo el seguimiento.

Los investigadores establecen que cuando haya vacíos de más de 90 días entre el final de una prescripción y el inicio de la siguiente, los pacientes serán contados en el “período de expuestos” durante los primeros 90 días, y luego en el “período de no expuestos” hasta la fecha de la siguiente prescripción.

		Nº individuos
Expuestos	Tricíclicos	30.625
	ISRS	167.659
	Venlafax + Mirtazap	7.685
	Combinación de AD	3.507
No expuestos	Ningún antidepresivo	29.487

2º Breve resumen de las características y factores pronósticos en el inicio: Las características y factores de los que dispusieron los investigadores se muestran recogidos en la **tabla 1**, en la que puede observarse que no estaban equilibrados en el inicio.

3º ¿Resultaron similares en el inicio los dos grupos en sus características sociodemográficas y en los factores pronósticos, o se deben ajustar las diferencias mediante técnicas estadísticas?: No estaban equilibrados en el inicio. Mediante el modelo de Cox, los investigadores ajustan los desequilibrios que podrían estar asociados con las 33 covariables de las que dispusieron los investigadores.

Covariables: edad, sexo, año de diagnóstico de depresión, severidad de depresión, Índice de privación material de Townsend, estatus de fumador, consumo de alcohol, grupo étnico (blanco / no registrado o no blanco), enfermedad coronaria, diabetes, hipertensión, cáncer, epilepsia / convulsiones, hipotiroidismo, osteoartritis, asma / EPOC, accidente cerebrovascular / ataque isquémico transitorio (excepto para la variable ACV o AIT), artritis reumatoide, osteoporosis, enfermedad hepática, enfermedad renal, trastorno obsesivo-compulsivo; y uso de otros fármacos en inicio del estudio (variables binarias individuales para cada uno de los antihipertensivos, aspirina, estatinas, anticoagulantes, AINEs, anticonvulsivos, hipnóticos / ansiolíticos, antipsicóticos, bifosfonatos, anticonceptivos orales, terapia hormonal sustitutiva).

B) SEGUIMIENTO Y PÉRDIDAS.

1º ¿Cómo se midió la exposición en los grupos, y qué validez tiene la medición?: Mediante la búsqueda en el Registro de Prescripciones de la base de datos QResearch, de Reino Unido, que contiene cada receta prescrita por los médicos de AP de antidepresivo, subgrupo terapéutico de la ATC, dosis por día y número de dosis por receta, lo que permite calcular el número de Dosis Diarias Definidas (DDD) por fármaco, según los valores de DDD para la indicación principal.

Las prescripciones son prospectivas y se evita el sesgo del recuerdo, pero existen limitaciones: 1) Prescrito no significa inequívocamente que es tomado. 2) En el estudio se recogen las prescripciones de los médicos, pero no las dispensadas en las farmacias⁴. Teniendo en cuenta las fortalezas y limitaciones, estimamos que la validez de estos datos como exposición real es BAJA-MODERADA.

2º ¿Cómo se midió el resultado en los grupos, y qué validez tiene la medición?:

⁴ La calidad de la exposición hubiera mejorado si hubieran estudiado una muestra de 1000 prescripciones para averiguar las retiradas de la farmacia y las tomadas como adherencia a la prescripción.

1. Suicidios e intento de suicidios o autolesiones: Durante el seguimiento se consideró “caso de suicidio” a los pacientes con un código CIE 9 o CIE 10 de suicidio, o vinculado con un veredicto abierto en su certificado de defunción vinculado, o pacientes con un ingreso por con código de intento de suicidio o auto-lesión que murió dentro de los 30 días. Se consideró sólo el “primer intento de suicidio o autolesión” a los pacientes con un código CIE 9 o CIE 10, y dado que podrían no registrarse todos los informes de intento de suicidio, la magnitud del efecto podría ser subestimada. Se excluyó a los pacientes que en el inicio habían tenido ya un intento de suicidio registrado.

2. Eventos cardiovasculares fatales y no fatales (arritmia, infarto de miocardio, ictus o ataque isquémico transitorio): Durante el seguimiento se consideró sólo el “primer caso de “arritmia, IAM, ACV o AIT” a los pacientes con un código “Read”, o cuya consecuencia llevó a una muerte por estas causas específicas, con códigos CIE 9 o CIE 10. Hay estudios que han mostrado una alta validez de los registros frente a los casos de eventos cardiovasculares. Se excluyó a los pacientes que ya habían tenido en el inicio un registro de cualquiera de estos eventos cardiovasculares.

3. Eventos de epilepsia o convulsiones: Durante el seguimiento se consideró sólo el “primer caso de “epilepsia o convulsiones” a los pacientes con un código Read. Se excluyó a los pacientes que ya habían tenido en el inicio un registro de cualquiera de estos eventos de epilepsia o convulsiones.

Por la combinación de estos factores, y el registro prospectivo (evita sesgo de recuerdo), estimamos que la validez de estos datos es MODERADA para el intento de suicidio, y MODERADA-ALTA para los demás.

3º Tiempo de seguimiento conseguido: 5 años. **¿Fue suficientemente completo el tiempo entre exposición y evento?:** Sí.

4º Pérdidas de seguimiento: No se informan durante el estudio, pero suponemos que con este diseño no debe de haber pérdidas.

C) RESULTADOS.

1º Magnitud de los resultados:

1. Suicidios e intentos de suicidios: El riesgo de suicidio o intentos de suicidios fue similar durante los periodos de tratamientos con ISRS y tricíclicos. El mayor riesgo de suicidio se asoció con el grupo de otros antidepresivos (mirtazapina, venlafaxina) y trazodona. El número de suicidios consumados fue pequeño y, como señalamos en el apartado “Otras limitaciones”, el uso de tratamientos antidepresivos combinados se relaciona con una gravedad mayor del episodio antidepresivo por lo que hay que tomar estos datos con precaución. Se encontró que el riesgo de suicidio tendía a ser mayor durante los primeros 28 días de tratamiento y a los 28 días después de haber dejado el tratamiento antidepresivo por lo que se recomienda una monitorización estrecha y seguimiento de estos pacientes especialmente cuando se encuentran dentro de estos periodos.

2. Eventos cardiovasculares: No se encontraron evidencias de que ISRS estuvieran asociados con un incremento de arritmia, IAM o ACV en personas diagnosticadas de depresión entre 20 y 64 años. Hubo alguna indicación de que los ISRS estaban asociados a disminuir el riesgo de IAM y arritmia (especialmente la fluoxetina). El citalopram no estuvo asociado de forma significativa con el aumento de riesgo de arritmia incluso a dosis elevadas (por encima de 40mg/día) aunque se debe explicar que entre la muestra de pacientes se encontraron muy pocos con esta dosis prescrita. Estos hallazgos se consideran tranquilizadores con respecto a los problemas de seguridad que se han descrito en relación con los ISRS. En cuanto a los tricíclicos, se encontró un aumento de riesgo cardiovascular especialmente con la lofepramina, aunque hay que

destacar que dentro de este grupo fue el tricíclico más prescrito ya que el resto de fármacos se consideran que son más cardiotóxicos que la lofepramina por lo que apenas hubo prescripciones.

3. Epilepsia/ convulsiones: En el análisis por clases se encontraron incrementos significativos para TODAS LAS CLASES de antidepresivos. En el análisis individualizado, todos los ATD excepto sertralina, escitalopram y mirtazapina estaban relacionados con un incremento de riesgo de convulsión. Los que se relacionaron con un mayor riesgo de convulsión fueron trazodona, venlafaxina y lofepramina. Se recomienda valorar los riesgos y beneficios de forma individualizada para cada paciente y tener en cuenta el tiempo, dosis y las enfermedades asociadas a la hora de iniciar tratamiento antidepresivo.

Mostramos con más nitidez los resultados en la **tabla 2**.

3º ¿Existe algún gradiente dosis-respuesta?: No existe gradiente o efecto dosis-respuesta dentro de cada grupo en los tres escalones de DDD (< 0,5; 0,5-1; y > 1).

4º ¿Se hicieron análisis de sensibilidad?: Se efectuaron los siguientes análisis de sensibilidad:

1) Se repitió el análisis restringido a los pacientes que recibieron al menos una prescripción de un antidepresivo durante el seguimiento, **excluyendo a los pacientes no tratados**. Se llevó a cabo este análisis porque los pacientes que no fueron tratados durante el seguimiento podrían diferir de los pacientes tratados de una manera que sería difícil de explicar en el análisis (tales como tener aversión a los comprimidos, una preferencia por los tratamientos sin fármacos, o depresión menos severa).

2) También se realizó un análisis restringido al **primer año** de seguimiento y un **análisis posterior** que incluyó todos los eventos que ocurrieron durante todo el período de seguimiento, a fin de evaluar si las asociaciones entre los fármacos antidepresivos y los riesgos de suicidio e intento de suicidio o autolesión durante cinco años de seguimiento también estuvieron presentes en el análisis del primer año y durante todo el período de seguimiento. En particular, es menos probable que las características en el inicio cambien en el primer año, y en este período ocurren menos interrupciones entre los diferentes antidepresivos, por lo cual los resultados del análisis de un año tienen menos probabilidades de ser influenciados por factores de confusión. El análisis para todo el seguimiento se hace porque más muestra, más eventos y más tiempo de seguimiento otorgan más potencia estadística para estimar las diferencias entre los grupos.

3) También se efectuó un análisis utilizando un **intervalo mínimo de 30 días entre el final de una prescripción y el inicio de la próxima**, en lugar de 90 días, para clasificar los períodos de no uso.

4) Asimismo, se realizó un análisis de la variable “suicidio” restringido a **mueres específicamente codificadas** como suicidio en el certificado de defunción y no incluyendo veredictos abiertos o suicidios identificados solamente a partir de los registros médicos.

Los resultados de estos análisis de sensibilidad mostraron ser consistentes con los resultados originales.

IV. COMENTARIOS (DISCUSIÓN Y OPINIÓN DEL EVALUADOR).

En la actualidad no existen otros estudios retrospectivos ni ensayos clínicos aleatorizados que recojan tantas variables como las de este estudio. **Como fortalezas**, además de los análisis de sensibilidad: **a)** se restringe a pacientes de 20 a 64 años; **b)** se incluyen sólo registros de pacientes con un primer diagnóstico de depresión para reducir los subtipos de sesgos de selección; **c)** los registros son prospectivos para reducir los sesgos de información; **d)** se ajusta por 33 covariables para reducir los sesgos de confusión; **e)** se registra fármaco individual prescrito, dosis, duración de tratamiento y gravedad del diagnóstico de depresión.

Como limitaciones, aunque se ajustó por gravedad de la depresión, ésta se basó en la clasificación básica (leve, moderada o severa), asociada al código diagnóstico “Read” de cada subtipo de depresión, ya que las puntuaciones de severidad de la depresión no se registran rutinariamente en la práctica general. La clasificación fue elaborada por Martínez y col. Tres ejemplos de la misma son: 1) E200300: Ansiedad y depresión, LEVE; 2) E115.00: Trastorno bipolar afectivo, actualmente deprimido, MODERADA; 3) 2962C: Psicosis depresiva, SEVERA⁵.

No se han podido medir de forma correcta factores como la dieta y el ejercicio, de modo que su posible interacción en los resultados cardiovasculares no se ha podido controlar.

La asociación entre el uso de antidepresivos es más difícil con el suicidio que con las demás variables, porque la depresión es un fuerte indicador de actos suicidas (ideación, intento y consumación), con lo que puede incurrirse en tres tipos de sesgos de selección: de indicación, de canalización y de mala clasificación. Pertenecer al “grupo de no uso” puede ser consecuencia de “no depresión” o “depresión más leve que la depresión del que usa fármaco” (no puede descartarse mala clasificación). A pesar de que los datos de este estudio y otros anteriores, parecen indicar más tasas de actuaciones suicidas con venlafaxina, mirtazapina (y trazodona), no pueden descartarse algunos riesgos de sesgos: a) por el bajo número de eventos (baja potencia estadística); b) por el sesgo de indicación (se suelen prescribir a las depresiones más graves, y por tanto con más riesgo de suicidio); y c) por el sesgo de canalización (se suelen prescribir a los que presentan mayor número de intentos y riesgo de suicidio en los cuestionarios, y en efecto, al ser tricíclicos los de más riesgo de muerte por sobredosis intencionada, suelen evitarse en los que presentan un mayor riesgo de suicidio en los cuestionarios o la entrevista).

V. CONFLICTOS DE INTERESES Y VALIDEZ DE LA EVIDENCIA.

1º Conflictos de intereses financieros y no financieros: Julia Hippisley-Cox es directora de QResearch que es una empresa sin ánimo de lucro entre la Universidad de Nottingham y EMIS (proveedor comercial de sistemas clínicos de Medicina General). Los autores declaran que no tienen otros conflictos de intereses.

2º Factores que pueden aumentar la calidad de un estudio de cohortes retrospectivo:

1. ¿Magnitud grande del efecto?: La magnitud del efecto es alta en el aumento de los intentos de suicidio (NND de 14 a 38 en 5 años), pero es baja en el aumento de epilepsia o convulsiones (NND de 171 a 322 en 5 años), muy baja en el aumento del suicidio (NND 290 a 1452 en 5 años), y no se detecta efecto en el aumento de infarto, ictus o AIT y arritmias.

2. ¿Al eliminar (o ajustar) los factores de confusión que reducen el efecto, sigue manteniéndose la dirección de tal efecto?: Sí, tras los cuatro análisis de sensibilidad, aunque algunos factores como dieta, ejercicio físico, que no pudieron controlarse por no disponerse de datos.

3. ¿Existencia de gradiente o efecto dosis-respuesta?: No existe gradiente o efecto dosis-respuesta dentro de cada grupo en los tres escalones de DDD (< 0,5; 0,5-1; y > 1).

Sistema GRADE: Validez de la evidencia **BAJA-MODERADA**. Justificamos el aumento de la calidad por la reducción de los sesgos de selección e información y por los ajustes por las 33 covariables y los análisis de sensibilidad adicionales. Las limitaciones no garantizan un aumento mayor.

⁵ Supplement for: Martinez C, Rietbrock S, Wise L, Ashby D, Chick J, Moseley J, Evans S, Gunnell D. Antidepressant treatment and the risk of fatal and non-fatal self harm in first episode depression: nested case-control study. BMJ. 2005 Feb 19;330(7488):389.

VI. CONCLUSIONES.

Con una calidad de evidencia BAJA-MODERADA, en pacientes con un primer diagnóstico de depresión en atención primaria, el tratamiento con fármacos antidepresivos se asoció con un aumento de los intentos de suicidio (NND de 14 a 38 en 5 años; magnitud de efecto alta), un aumento de la epilepsia o convulsiones (NND de 171 a 322 en 5 años, magnitud de efecto baja), un aumento del suicidio (NND 290 a 1452 en 5 años, magnitud de efecto muy baja), y no asoció con aumento de infarto, ictus o AIT y arritmias.

Esta pieza de conocimiento debe incorporarse como riesgos añadidos al establecer cada balance de *Beneficios, Riesgos añadidos, Inconvenientes y Costes (BRIC)*.

Tabla 1: Características en el inicio de los pacientes con un diagnóstico de depresión, y el tipo de antidepressivo prescrito, expresado en número (%).

	Primer antidepressivo prescrito											
	Ninguno, n= 29487	Tricíclicos y relacionados, n= 30.625				Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, n= 167.659					Otros, n= 7685	
		Aitriptilina, n = 16098	Dusolepina, n= 9414	Lofepramina, n= 3567	Trazodona, n= 1346	Citalopram, n= 67615	Fluoxetina, n= 67342	Sertralina, n= 11280	Paroxetina, n= 12873	Escitalopram, n= 8549	Venlafaxina, n= 3877	Mirtazapina, n= 3808
Edad, Media (DE)	38,6 (DE 1,4)	42,3 (DE 11,2)	41,9 (DE 11,5)	38,8 (DE 11,1)	40,3 (DE 11,6)	39,8 (DE 11,0)	38,8 (DE 10,9)	38,9 (DE 11,2)	38,3 (DE 11,2)	39,9 (DE 10,9)	39,7 (DE 11,0)	41,0 (DE 11,2)
Varón	11871 (40,3%)	6107 (37,9%)	3663 (38,9%)	1275 (35,7%)	633 (47,0%)	26705 (39,5%)	24973 (37,1%)	4179 (37,1%)	5060 (39,3%)	3290 (38,5%)	1752 (45,2%)	1982 (52,1%)
Mujer	17616 (59,7%)	9991 (62,1%)	5751 (61,1%)	2292 (64,3%)	713 (53,0%)	40910 (60,5%)	42369 (62,9%)	7101 (63,0%)	7813 (60,7%)	5259 (61,5%)	2125 (54,8%)	1826 (48,0%)
Grado de severidad de la depresión												
Leve (71,6%)	21911 (74,3%)	12144 (75,4%)	7146 (75,9%)	2399 (67,3%)	1011 (75,1%)	48795 (72,2%)	46023 (68,3%)	7575 (67,2%)	9555 (74,2%)	6406 (74,9%)	2921 (75,3%)	2704 (71,0%)
Moderada (24,7%)	6984 (23,7%)	3429 (21,3%)	1915 (20,3%)	1021 (28,6%)	257 (19,1%)	16691 (24,7%)	18585 (27,6%)	3170 (28,1%)	2740 (21,3%)	1755 (20,5%)	783 (20,2%)	903 (23,7%)
Severa (3,6%)	592 (2,0%)	525 (3,3%)	353 (3,8%)	147 (4,1%)	78 (5,8%)	2129 (3,2%)	2734 (4,1%)	535 (4,7%)	578 (4,5%)	388 (4,5%)	173 (4,5%)	201 (5,3%)
Estatus de fumador												
Informados	28377	15889	915	3458	1312	665	65849	10979	1237	8361	3726	372
No fumador	14490 (51,1%)	7610 (47,9%)	4244 (46,4%)	1497 (43,3%)	521 (39,7%)	31587 (47,5%)	30873 (46,9%)	5241 (47,7%)	5775 (46,7%)	4031 (48,2%)	1723 (46,2%)	1544 (41,5%)
Exfumador	4460 (15,7%)	2472 (15,6%)	1263 (13,8%)	522 (15,1%)	201 (15,3%)	10263 (15,4%)	9792 (14,9%)	1731 (15,8%)	1717 (13,9%)	1225 (14,7%)	524 (14,1%)	480 (12,9%)
Fumador actual	9427 (33,2%)	5807 (36,6%)	3643 (39,8%)	1439 (41,6%)	590 (45,0%)	24650 (37,1%)	25184 (38,3%)	4007 (36,5%)	4878 (39,4%)	3105 (37,1%)	1479 (39,7%)	1696 (45,6%)
Actual fuma light	3052 (10,8%)	1593 (10,0%)	866 (9,5%)	363 (10,5%)	133 (10,1%)	6947 (10,5%)	6780 (10,3%)	1149 (10,5%)	1265 (10,2%)	809 (9,7%)	350 (9,4%)	422 (11,3%)
Actual fuma	4311 (15,2%)	2572 (16,2%)	1692 (18,5%)	653 (18,9%)	249 (19,0%)	11550 (17,4%)	11912 (18,1%)	1839 (16,8%)	2209 (17,9%)	1441 (17,2%)	712 (19,1%)	772 (20,8%)
Actual fuma fuerte	2064 (7,3%)	1642 (10,3%)	1085 (11,9%)	423 (12,2%)	208 (15,9%)	6153 (9,3%)	6492 (9,9%)	1019 (9,3%)	1404 (11,4%)	855 (10,2%)	417 (11,2%)	502 (13,5%)
Alcohol												
Informados	24626	14236	8072	309	1134	5774	5711	9587	10823	7182	3218	3243
No bebe	6448 (26,2%)	4713 (33,1%)	2327 (28,8%)	876 (28,4%)	310 (27,3%)	15122 (26,2%)	15203 (26,6%)	2724 (28,4%)	2828 (26,1%)	1907 (26,6%)	867 (26,9%)	999 (30,8%)
Muy bajo (<1 un/día)	9352 (38,0%)	5233 (36,8%)	2985 (37,0%)	1243 (40,2%)	390 (34,4%)	22163 (38,4%)	22368 (39,2%)	3638 (38,0%)	4094 (37,8%)	2794 (38,9%)	1143 (35,5%)	1024 (31,6%)
Bajo (1-2 un/día)	6615 (26,9%)	3149 (22,1%)	1978 (24,5%)	708(22,9%)	300(26,5%)	14854 (25,7%)	14348 (25,1%)	2388 (24,9%)	2757 (25,5%)	1801 (25,1%)	853 (26,5%)	809 (25,0%)
Moderado (3-6 un/día)	1725 (7,0%)	867 (6,1%)	592 (7,3%)	191 (6,2%)	95 (8,4%)	4298 (7,4%)	3969 (7,0%)	645 (6,7%)	810 (7,5%)	518 (7,2%)	268 (8,3%)	287 (8,9%)
Alto (7-9 un/día)	240 (1,0%)	121 (0,9%)	74 (0,9%)	37 (1,2%)	12 (1,1%)	631 (1,1%)	599 (1,1%)	86 (0,9%)	164 (1,5%)	74 (1,0%)	43 (1,3%)	56 (1,7%)
Muy alto (> 9 un/día)	246 (1,0%)	153 (1,8%)	116 (1,4%)	35 (1,1%)	27 (2,4%)	672 (1,2%)	623 (1,1%)	106 (1,1%)	170 (1,6%)	88 (1,2%)	44 (1,4%)	68 (2,1%)
Índice de privación material de Townsend (1 indica menor privación, 5 indica mayor privación)												
Informados	28401	15645	9161	3365	1296	65757	64552	10896	12472	8266	3709	3657
1	5113 (18,0%)	2691 (17,2%)	1802 (19,7%)	543 (16,1%)	197 (15,2%)	13733 (20,9%)	12748 (19,8%)	2069 (19,0%)	2386 (19,1%)	1772 (21,4%)	785 (21,2%)	512 (14,0%)
2	5389 (19,0%)	2998 (19,2%)	1776 (19,4%)	581 (17,3%)	225 (17,4%)	13505 (20,5%)	13343 (20,7%)	2110 (19,4%)	2461 (19,7%)	1824 (22,1%)	754 (20,3%)	563 (15,4%)
3	5595 (19,7%)	3051 (19,5%)	1873 (20,5%)	693 (20,6%)	260 (20,1%)	13869 (21,1%)	13987 (21,7%)	2313 (21,2%)	2698 (21,6%)	1781 (21,6%)	792 (21,4%)	662 (18,1%)
4	5827 (20,5%)	3346 (21,4%)	1899 (20,7%)	753 (22,4%)	247 (19,1%)	13039 (19,8%)	13286 (20,6%)	2272 (20,9%)	2528 (20,3%)	1521 (18,4%)	697 (18,8%)	890 (24,3%)
5	6477 (22,8%)	3559 (22,8%)	1811 (19,8%)	795 (23,6%)	367 (28,3%)	11611 (17,7%)	11188 (17,3%)	2132 (19,6%)	2399 (19,2%)	1368 (16,6%)	681 (18,4%)	1030 (28,2%)

Tabla 1 (cont): Características en el inicio de los pacientes con un diagnóstico de depresión, y el tipo de antidepresivo prescrito, expresado en número (%).

Primer antidepresivo prescrito												
	Tricíclicos y relacionados, n= 30.625					Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, n= 167.659					Otros, n= 7685	
	Ninguno, n= 29487	Aitriptilina, n = 16098	Dusolepina, n= 9414	Lofepamina, n= 3567	Trazodona, n= 1346	Citalopram, n= 67615	Fluoxetina, n= 67342	Sertralina, n= 11280	Paroxetina, n= 12873	Escitalopram, n= 8549	Venlafaxlina, n= 3877	Mirtazapina, n= 3808

Datos de las 15 comorbilidades más numerosas en el inicio

enfermedad coronaria	632 (2,1%)	336 (2,1%)	146 (1,6%)	40 (1,1%)	34 (2,5%)	1123 (1,7%)	1038 (1,5%)	224 (2,0%)	173 (1,3%)	130 (1,5%)	55 (1,4%)	102 (2,7%)
diabetes	1195(4,1%)	735 (4,6%)	228 (2,4%)	82 (2,3%)	53 (3,9%)	2003 (3,0%)	1951 (2,9%)	326 (2,9%)	228 (1,8%)	249 (2,9%)	85 (2,2%)	127 (3,3%)
hipertensión	2240 (7,6%)	1495 (9,3%)	738 (7,8%)	200 (5,6%)	120 (8,9%)	5044 (7,5%)	4524 (6,7%)	771 (6,8%)	677 (5,3%)	600 (7,0%)	234 (6,0%)	298 (7,8%)
ictus / AIT	210 (0,7%)	154 (1,0%)	74 (0,8%)	28 (0,8%)	7 (0,5%)	508 (0,8%)	443 (0,7%)	88 (0,8%)	69 (0,5%)	42 (0,5%)	41 (1,1%)	41 (1,1%)
cáncer	403 (1,4%)	361 (2,2%)	170 (1,8%)	61 (1,7%)	19 (1,4%)	1106 (1,6%)	1006 (1,5%)	190 (1,7%)	142 (1,1%)	141 (1,7%)	80 (2,1%)	66 (1,7%)
epilepsia /	534 (1,8%)	190 (1,2%)	108 (1,2%)	53 (1,5%)	25 (1,9%)	980 (1,5%)	772 (1,2%)	152 (1,4%)	118 (0,9%)	98 (1,2%)	126 (3,3%)	100 (2,6%)
hipotiroidismo	547 (1,9%)	457 (2,8%)	203 (2,2%)	50 (1,4%)	28 (2,1%)	1595 (2,4%)	1503 (2,2%)	226 (2,0%)	209 (1,6%)	194 (2,3%)	75 (1,9%)	83 (2,2%)
tr. obsesivo-	55 (0,2%)	22 (0,1%)	8 (0,1%)	7 (0,2%)	1 (0,1%)	121 (0,2%)	121 (0,2%)	42 (0,4%)	53 (0,4%)	22 (0,3%)	16 (0,4%)	6 (0,2%)
artritis reumatoide	118 (0,4%)	168 (1,0%)	69 (0,7%)	23 (0,6%)	7 (0,5%)	341 (0,5%)	332 (0,5%)	61 (0,5%)	57 (0,4%)	55 (0,6%)	18 (0,5%)	31 (0,8%)
artrosis u osteoartritis	762 (2,6%)	933 (5,8%)	362 (3,9%)	112 (3,1%)	50 (3,7%)	1968 (2,9%)	1803 (2,7%)	307 (2,7%)	278 (2,2%)	283 (3,3%)	94 (2,4%)	141 (3,7%)
osteoporosis	96 (0,3%)	91 (0,6%)	39 (0,4%)	8 (0,2%)	5 (0,4%)	256 (0,4%)	218 (0,3%)	37 (0,3%)	37 (0,3%)	34 (0,4%)	16 (0,4%)	16 (0,4%)
enfermedad hepática	101 (0,3%)	57 (0,4%)	31 (0,3%)	16 (0,5%)	11 (0,8%)	184 (0,3%)	181 (0,3%)	32 (0,3%)	19 (0,2%)	19 (0,2%)	8 (0,2%)	26 (0,7%)
enfermedad renal	77 (0,3%)	43 (0,3%)	21 (0,2%)	6 (0,2%)	4 (0,3%)	171 (0,3%)	126 (0,2%)	39 (0,4%)	25 (0,2%)	19 (0,2%)	5 (0,1%)	4 (0,1%)
asma / EPOC	3772 (12,8%)	2392 (14,9%)	1236 (13,1%)	470 (13,2%)	173 (12,9%)	9126 (13,5%)	9120 (13,5%)	1494 (13,2%)	1498 (11,6%)	1053 (12,3%)	436 (11,3%)	541 (14,2%)
intento de suicidio / autolisis	1102 (3,7%)	622 (3,9%)	345 (3,7%)	190 (5,3%)	92 (6,8%)	2904 (4,3%)	2897 (4,3%)	496 (4,4%)	516 (4,0%)	357 (4,2%)	201 (5,2%)	282 (7,4%)

Datos de las 11 medicaciones más numerosas en el inicio

anticonvulsivantes	407 (1,4%)	298 (1,9%)	73 (0,8%)	34 (1,0%)	21 (1,6%)	732 (1,1%)	478 (0,7%)	125 (1,1%)	85 (0,7%)	98 (1,2%)	133 (3,4%)	103 (2,7%)
antihipertensivos	2861 (9,7%)	2313 (14,4%)	1111 (11,8%)	342 (9,6%)	159 (11,8%)	7408 (11,0%)	6460 (9,6%)	1221 (10,8%)	1233 (9,6%)	884 (10,3%)	402 (10,4%)	476 (12,5%)
anticoagulantes	152 (0,5%)	96 (0,6%)	35 (0,4%)	27 (0,8%)	7 (0,5%)	310 (0,5%)	254 (0,4%)	57 (0,5%)	37 (0,3%)	27 (0,3%)	15 (0,4%)	26 (0,7%)
antipsicóticos	69 (0,2%)	45 (0,3%)	37 (0,4%)	16 (0,5%)	11 (0,8%)	180 (0,3%)	131 (0,2%)	61 (0,5%)	74 (0,6%)	18 (0,2%)	48 (1,2%)	37 (1,0%)
aspirina	1006 (3,4%)	676 (4,2%)	283 (3,0%)	85 (2,4%)	52 (3,9%)	2004 (3,0%)	1839 (2,7%)	341 (3,0%)	263 (2,0%)	211 (2,5%)	103 (2,7%)	165 (4,3%)
bifosfonatos	86 (0,3%)	101 (0,6%)	35 (0,4%)	7 (0,2%)	7 (0,5%)	245 (0,4%)	232 (0,3%)	31 (0,3%)	25 (0,2%)	34 (0,4%)	16 (0,4%)	17 (0,5%)
hipnóticos /	509 (1,7%)	922 (5,7%)	544 (5,8%)	189 (5,3%)	100 (7,4%)	3714 (5,5%)	2610 (3,9%)	588 (5,2%)	722 (5,6%)	549 (6,4%)	280 (7,2%)	369 (9,7%)
AINEs	764 (2,6%)	2248 (14,0%)	726 (7,7%)	219 (6,1%)	93 (6,9%)	3081 (4,6%)	3303 (4,9%)	537 (4,8%)	612 (4,8%)	440 (5,2%)	196 (5,1%)	246 (6,5%)
estatinas	1544 (5,2%)	1000 (6,2%)	358 (3,8%)	86 (2,4%)	82 (6,1%)	3379 (5,0%)	2667 (4,0%)	539 (4,8%)	289 (2,3%)	350 (4,1%)	130 (3,4%)	249 (6,5%)
anticonceptivos (del total de mujeres)	2978 (16,9%)	1381 (13,8%)	931 (16,2%)	476 (20,8%)	116 (16,3%)	7495 (18,3%)	9005 (21,3%)	1353 (19,1%)	1715 (22,0%)	983 (18,7%)	335 (15,8%)	263 (14,4%)
terapia hormonal sustitutiva (mujeres)	590 (3,4%)	743 (7,4%)	516 (9,0%)	102 (4,5%)	36 (5,1%)	1790 (4,4%)	1968 (4,6%)	305 (4,3%)	540 (6,9%)	273 (5,2%)	129 (6,1%)	88 (4,8%)

Tabla 2: Estudio retrospectivo sobre base de datos de 238.963 pacientes con un código de diagnóstico de depresión, de edad 39,5 años (DE 11).

Coupland, Hill, Morriss, Moore, Arthur, Hippisley-Cox. [Seguimiento 5 años]	Todos los períodos expuestos a SG de AntiDepresivos	Todos los períodos NO expuestos a AntiDepresivos	Medidas del efecto por año, calculadas desde los HR obtenidos por los investigadores, tras el ajuste por 33 covariables (*).			
	Eventos ajustados (*) / 100 personas-año	Eventos crudos / 100 personas-año	HR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%) por año	equivalente a NNT (IC 95%) en 5 años

SUICIDIOS

Tricíclicos	0,03%	0,01%	2,15 (1,1-4,21)	-0,01% (-0,04% a 0%)	-7255 (-83429 a -2600)	-1452 (-16690 a -520)
ISRS	0,03%	0,01%	2,56 (3,57-1,82)	-0,02% (-0,01% a -0,03%)	-5334 (-3245 a -10197)	-1068 (-650 a -2040)
Venlafaxina o Mirtazapina.	0,08%	0,01%	6,77 (3,96-11,56)	-0,07% (-0,13% a -0,04%)	-1447 (-2814 a -791)	-290 (-563 a -159)
Combinación AD	0,04%	0,01%	3,49 (0,8-15,28)	-0,03% (-0,17% a 0%)	-3355 (40891 a -585)	-672 (8180 a -117)

INTENTOS DE SUICIDIO

Tricíclicos	0,85%	0,32%	2,67 (2,35-3,03)	-0,53% (-0,65% a -0,43%)	-189 (-233 a -155)	-38 (-47 a -32)
ISRS	0,88%	0,32%	2,78 (2,94-2,56)	-0,57% (-0,5% a -0,62%)	-177 (-162 a -201)	-36 (-33 a -41)
Venlafaxina o Mirtazapina.	1,59%	0,32%	5 (4,4-5,68)	-1,27% (-1,48% a -1,08%)	-79 (-93 a -67)	-16 (-19 a -14)
Combinación AD	1,76%	0,32%	5,56 (4,25-7,27)	-1,44% (-1,98% a -1,03%)	-69 (-97 a -51)	-14 (-20 a -11)

(*) Ajustado por edad, sexo, año de diagnóstico de depresión, severidad de depresión, Índice de privación material de Townsend, estatus de fumador, consumo de alcohol, grupo étnico (blanco / no registrado o no blanco), enfermedad coronaria, diabetes, hipertensión, cáncer, epilepsia / convulsiones, hipotiroidismo, osteoartritis, asma / EPOC, accidente cerebrovascular / ataque isquémico transitorio (excepto para la variable ACV o AIT), artritis reumatoide, osteoporosis, enfermedad hepática, enfermedad renal, trastorno obsesivo-compulsivo; y uso de otros fármacos en inicio del estudio (variables binarias individuales para cada uno de los antihipertensivos, aspirina, estatinas, anticoagulantes, AINEs, anticonvulsivos, hipnóticos / ansiolíticos, antipsicóticos, bifosfonatos, anticonceptivos orales, terapia hormonal sustitutiva).

Tabla 2 (cont.): Estudio retrospectivo sobre base de datos de 238.963 pacientes con un código de diagnóstico de depresión, de edad 39,5 años (DE 11).

Coupland, Hill, Morriss, Moore, Arthur, Hippisley-Cox. [Seguimiento 5 años]	Todos los períodos expuestos a SG de AntiDepresivos	Todos los períodos NO expuestos a AntiDepresivos	Medidas del efecto por año, calculadas desde los HR obtenidos por los investigadores, tras el ajuste por 33 covariables (*).			
	Eventos ajustados (*) / 100 personas-año	Eventos crudos / 100 personas-año	HR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%) por año	equivalente a NNT (IC 95%) en 5 años

ARRITMIA

Tricíclicos	0,17%	0,16%	1,09 (0,88-1,35)	-0,01% (-0,05% a 0,02%)	-7126 (5343 a -1833)	-1430 (1072 a -368)
<i>Tras 28 días inicio Tricicl</i>	<i>0,31%</i>	<i>0,16%</i>	<i>1,99 (1,27-3,13)</i>	<i>-0,15% (-0,33% a -0,04%)</i>	<i>-648 (-2376 a -302)</i>	<i>-130 (-477 a -61)</i>
ISRS	0,13%	0,16%	0,84 (0,73-0,97)	0,02% (0% a 0,04%)	4007 (2375 a 21375)	804 (476 a 4288)
<i>Fluoxetina</i>	<i>0,12%</i>	<i>0,16%</i>	<i>0,74 (0,59-0,92)</i>	<i>0,04% (0,01% a 0,06%)</i>	<i>2466 (1564 a 8015)</i>	<i>494 (313 a 1608)</i>
Venlafaxina o Mirtazapina.	0,19%	0,16%	1,21 (0,96-1,54)	-0,03% (-0,08% a 0,01%)	-3054 (16031 a -1188)	-613 (3216 a -239)
Combinación AD	0,17%	0,16%	1,07 (0,54-2,09)	-0,01% (-0,17% a 0,07%)	-9162 (1394 a -589)	-1838 (279 a -119)

INFARTO DE MIOCARDIO

Tricíclicos	0,10%	0,08%	1,2 (0,94-1,52)	-0,02% (-0,04% a 0%)	-6089 (20294 a -2342)	-12197 (4065 a -470)
<i>Lofepramina</i>	<i>0,17%</i>	<i>0,08%</i>	<i>2,02 (1,14-3,59)</i>	<i>-0,08% (-0,21% a -0,01%)</i>	<i>-1194 (-8698 a -471)</i>	<i>-240 (-1743 a -95)</i>
ISRS	0,07%	0,08%	0,85 (0,71-1)	0,01% (0% a 0,02%)	8117 (4198 a -1217650)	1626 (841 a -243932)
Otros AD	0,08%	0,08%	1 (0,7-1,42)	0% (-0,03% a 0,02%)	-1217650 (4058 a -2900)	-243932 (813 a -581)
Combinación AD	0,05%	0,08%	0,57 (0,18-1,75)	0,04% (-0,06% a 0,07%)	2831 (1484 a -1624)	567 (297 a -326)

ICTUS o ATAQUE ISQUÉMICO TRANSITORIO

Tricíclicos	0,13%	0,11%	1,24 (0,98-1,58)	-0,03% (-0,06% a 0%)	-3902 (46818 a -1615)	-782 (9383 a -324)
ISRS	0,12%	0,11%	1,09 (0,93-1,27)	-0,01% (-0,03% a 0,01%)	-10405 (13376 a -3469)	-2086 (9383 a -696)
Venlafaxina o Mirtazapina.	0,13%	0,11%	1,2 (0,91-1,6)	-0,02% (-0,06% a 0,01%)	-4682 (10404 a -1561)	-939 (2085 a -313)
Combinación AD	0,16%	0,11%	1,54 (0,86-2,7)	-0,06% (-0,18% a 0,01%)	-1735 (6688 a -551)	-348 (1340 a -111)

EPILEPSIA / CONVULSIONES

Tricíclicos	0,16%	0,07%	2,32 (1,79-3,01)	-0,09% (-0,14% a -0,05%)	-1119 (-1870 a -735)	-225 (-375 a -148)
ISRS	0,13%	0,07%	1,92 (1,63-2,25)	-0,06% (-0,08% a -0,04%)	-1606 (-2345 a -1182)	-322 (-470 a -237)
Venlafaxina o Mirtazapina.	0,16%	0,07%	2,33 (1,76-3,1)	-0,09% (-0,14% a -0,05%)	-1111 (-1944 a -704)	-223 (-390 a -141)
Combinación AD	0,18%	0,07%	2,73 (1,52-4,91)	-0,12% (-0,26% a -0,04%)	-854 (-2840 a -378)	-171 (-569 a -76)