

Excesiva eficacia de los antidepresivos: un impacto acumulativo del sesgo *Excessive efficacy of antidepressants: a cumulative impact of bias*

Cristóbal Ignacio Espinoza Díaz¹, Alicia de los Ángeles Morocho Zambrano², Raisa Sarahi Espinoza Díaz³

¹ Magister en Epidemiología. <https://orcid.org/0000-0001-8608-8338> crisobal.espinoza@ucacue.edu

² Magister en Epidemiología. <https://orcid.org/0000-0002-7860-8011> alicia.morocho@ucacue.edu.ec

³ Estudiante de Medicina. raisa.espinoza@est.ucacue.edu.ec <https://orcid.org/0009-0005-5006-5093>

Grupo de Investigación, Salud, Ciencia, Innovación "ISCI", Universidad Católica de Cuenca. Cuenca, Ecuador.

Resumen

Introducción: El uso clínico de antidepresivos ha experimentado un incremento sostenido y exponencial en las últimas décadas, consolidándose como una de las principales estrategias terapéuticas para el manejo del trastorno depresivo mayor. No obstante, la obtención del efecto terapéutico esperado requiere un periodo de adaptación farmacológica, durante el cual es frecuente la aparición de efectos adversos tempranos que condicionan una disminución en la adherencia al tratamiento y plantean interrogantes sobre la relación beneficio-riesgo real de estas intervenciones. **Métodos:** Se realizó un análisis crítico de la literatura científica disponible sobre la eficacia de los antidepresivos, con énfasis en la identificación de limitaciones metodológicas y sesgos sistemáticos presentes en los ensayos clínicos y revisiones publicadas. El abordaje incluyó la evaluación de patrones de publicación, citación y reporte selectivo de resultados, así como su impacto en la interpretación global de la evidencia. **Resultados:** La evidencia analizada muestra un patrón consistente de sesgo de publicación y sesgo de citación, caracterizado por una mayor probabilidad de difusión y visibilidad de estudios con resultados positivos, en contraste con la subrepresentación de hallazgos negativos o nulos. Este fenómeno contribuye a una sobreestimación de la eficacia terapéutica de los antidepresivos y limita la consideración de intervenciones psicosociales complementarias, reforzando una percepción desproporcionada del beneficio farmacológico. **Conclusiones:** La eficacia excesiva atribuida a los antidepresivos es, en gran medida, el resultado de un sesgo acumulativo en la investigación clínica. En este contexto, resulta indispensable fortalecer la transparencia en los ensayos clínicos, promover el acceso a protocolos y datos originales, y aplicar métodos epidemiológicos diseñados para el control de errores sistemáticos. Estas medidas son esenciales para garantizar una práctica clínica sustentada en una evidencia completa, equilibrada y confiable.

Palabras clave: antidepresivos, sesgo de publicación, trastorno depresivo mayor, transparencia en investigación, eficacia terapéutica

Abstract

Introduction: The clinical use of antidepressants has experienced a sustained and exponential increase over recent decades, becoming one of the main therapeutic strategies for the management of major depressive disorder. However, achieving the expected therapeutic effect requires a period of pharmacological adaptation, during which early adverse effects frequently occur, leading to reduced treatment adherence and raising concerns regarding the true benefit–risk balance of these interventions. **Methods:** A critical analysis of the available scientific literature on the efficacy of antidepressants was conducted, with particular emphasis on the identification of methodological limitations and

systematic biases present in clinical trials and published reviews. The approach included the assessment of publication patterns, citation practices, and selective outcome reporting, as well as their impact on the overall interpretation of the evidence. Results: The analyzed evidence reveals a consistent pattern of publication bias and citation bias, characterized by a higher likelihood of dissemination and visibility of studies reporting positive results, in contrast to the underrepresentation of negative or null findings. This phenomenon contributes to an overestimation of the therapeutic efficacy of antidepressants and limits the consideration of complementary psychosocial interventions, thereby reinforcing a disproportionate perception of pharmacological benefit. Conclusions: The excessive efficacy attributed to antidepressants is largely the result of cumulative bias in clinical research. In this context, it is essential to strengthen transparency in clinical trials, promote access to original protocols and raw data, and apply epidemiological methods specifically designed to control systematic errors. These measures are crucial to ensure clinical practice based on complete, balanced, and reliable evidence.

Keywords: antidepressants, publication bias, major depressive disorder, research transparency, therapeutic efficacy

Introducción

En las últimas décadas, la administración de psicofármacos, especialmente antidepresivos y ansiolíticos, ha experimentado un crecimiento notable en América y Europa. Se estima que, a nivel global, más de un cuarto de la población adulta consume de forma regular estos medicamentos (Azevedo et al., 2016; Pérez García & Pérez García, 2024). En efecto, se han planteado discusiones sobre si la depresión se ha convertido en una epidemia contemporánea o si, más bien, se observa una creciente demanda de adaptógenos para afrontar las tensiones cotidianas. En particular, los antidepresivos, ampliamente utilizados, no actúan de manera inmediata sobre el estado de ánimo. De hecho, los beneficios terapéuticos suelen manifestarse tras dos a tres semanas de tratamiento, mientras que los efectos adversos pueden aparecer de forma precoz, lo que con frecuencia conduce al abandono del tratamiento (Pérez García & Pérez García, 2024; Feighner, 1999).

En la concepción tradicional del encuentro médico-paciente surge una brecha estructural que acentúa la pérdida de autonomía del paciente a partir de su padecimiento. Asimismo, se evidencia la incomodidad de los médicos que, aun intentando trabajar desde un modelo de promoción de la salud, ven limitada su capacidad de acción por la presión asistencial para prescribir medicación (Valle & Cornell, 2023). La base de la acción de los antidepresivos radica en su capacidad para interferir en la recaptación de serotonina, un neurotransmisor clave en la regulación del estado de ánimo. Estos fármacos incrementan la concentración sináptica de serotonina y optimizan la comunicación neuronal.

Sin embargo, no todos los antidepresivos presentan el mismo perfil farmacológico. La fluoxetina, por ejemplo, pese a inhibir la recaptación de serotonina, puede inducir ansiedad en pacientes con trastorno ansioso-depresivo debido a su antagonismo sobre el receptor 5-HT_{2C} (Lutz & Torres, 2020). Por otro lado, aunque tanto la sertralina como la paroxetina comparten el mecanismo de inhibición selectiva de la recaptación de serotonina, sus características farmacocinéticas explican una eficacia particularmente marcada en cuadros de depresión mayor y en trastornos de ansiedad comórbidos, lo que justifica su indicación preferente en formas graves de depresión o en pacientes con predominio de sintomatología ansiosa (Flint & Banerjee, 2024; Buitrago et al., 2025).

El análisis detallado de las diferencias farmacológicas entre los antidepresivos pone de manifiesto la necesidad de una evaluación crítica de su efectividad real y de los sesgos presentes en la literatura científica. En consecuencia, se han descrito diversos tipos de sesgo que condicionan la interpretación de los resultados de los estudios que evalúan la eficacia de los fármacos antidepresivos.

Metodología

Se realizó una revisión narrativa de la literatura científica, orientada a analizar la influencia de los sesgos metodológicos, especialmente el sesgo de publicación, de citación y de notificación selectiva sobre la eficacia atribuida a los antidepresivos en el tratamiento del trastorno depresivo mayor. Se integró evidencia heterogénea proveniente de ensayos clínicos, estudios observacionales, revisiones sistemáticas, metaanálisis y artículos metodológicos, permitiendo un análisis conceptual y contextual profundo del fenómeno estudiado.

La búsqueda bibliográfica se efectuó de manera sistemática en las bases de datos: PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, PsycINFO. El periodo de búsqueda abarcó publicaciones desde enero de 1999 hasta marzo de 2025, con el objetivo de integrar tanto literatura fundacional como evidencia contemporánea relevante. Se utilizaron combinaciones de términos controlados (MeSH) y palabras clave libres en español e inglés, entre las que se incluyeron: *antidepressants*, *major depressive disorder*, *efficacy*, *publication bias*, *reporting bias*, *citation bias*, *selective outcome reporting*, *clinical trials*, *systematic review* y *meta-analysis*. Los operadores booleanos AND y OR fueron empleados para optimizar la sensibilidad y especificidad de la búsqueda.

Al tratarse de una revisión de literatura basada exclusivamente en fuentes secundarias publicadas, este estudio no requirió aprobación por un comité de ética en investigación ni la obtención de consentimiento informado.

Resultados

Tabla 1.

Sesgos metodológicos y de publicación en la investigación de antidepresivos y su impacto en la estimación de eficacia y seguridad.

Autor (año)	Diseño del estudio	Población / fuente	Hallazgos	Tipo de sesgo
Turner EH et al. (2008)	Análisis de ensayos clínicos	Ensayos de antidepresivos registrados en FDA	Publicación del 98,1 % de estudios con resultados positivos frente al 48,1 % de los negativos, inflando la eficacia aparente	Sesgo de publicación
Cuijpers P et al. (2015)	Revisión sistemática y metaanálisis	Ensayos financiados por NIH	La no publicación de estudios negativos sobrestima la eficacia terapéutica	Sesgo de publicación
Ayorinde A et al. (2020)	Revisión sistemática	Investigación en servicios de salud	Evidencia empírica consistente de sesgos de publicación y reporte selectivo	Sesgo de publicación y reporte
De Vries YA et al. (2018)	Análisis metodológico	Estudios sobre depresión	El sesgo de reporte y citación genera un efecto acumulativo que magnifica la eficacia	Sesgo acumulativo

Autor (año)	Diseño del estudio	Población / fuente	Hallazgos	Tipo de sesgo
Hengartner MP (2017) (13)	Revisión crítica	Ensayos clínicos de antidepresivos	Fallas metodológicas y conflictos de interés distorsionan la evaluación de eficacia y daño	Sesgo metodológico
Munkholm K et al. (2019) (14)	Reanálisis de metaanálisis en red	Ensayos de antidepresivos	Al corregir limitaciones metodológicas, el tamaño del efecto se reduce de forma significativa	Sesgo de análisis
Madueño-Caro AJ et al. (2025) (15)	Estudio observacional	Atención primaria	Prescripción prolongada sin beneficio proporcional y con impacto negativo en salud pública	Sesgo de sobreprescripción
Tsai DHT et al. (2025) (3)	Emulación de ensayo clínico	Depresión resistente al tratamiento	Menor riesgo de intento suicida con antipsicóticos frente a antidepresivos de tercera línea	Sesgo de selección terapéutica
Davies J, Read J (2019) (16)	Revisión sistemática	Pacientes tratados con antidepresivos	Efectos de retirada más frecuentes y severos de lo reportado en guías clínicas	Sesgo de notificación
Ioannidis JPA (2005) (17)	Análisis metodológico	Investigación biomédica	Gran parte de los hallazgos publicados son falsos o exagerados por sesgos sistemáticos	Sesgo estructural

SP: sesgo de publicación; **RS/MA:** revisión sistemática y metaanálisis; **RS:** revisión sistemática; **SRS:** sesgo de reporte selectivo; **SA:** sesgo acumulativo; **SM:** sesgo metodológico; **SAz:** sesgo de análisis; **SSP:** sesgo de sobreprescripción; **SST:** sesgo de selección terapéutica; **SN:** sesgo de notificación; **SE:** sesgo estructural.

La evidencia disponible demuestra de manera consistente que el sesgo de publicación constituye un determinante central en la sobreestimación de la eficacia de los antidepresivos. El análisis realizado por Turner et al. (2008) evidenció que la gran mayoría de los ensayos clínicos con resultados favorables fue publicada, mientras que una proporción sustancial de los estudios con resultados negativos o nulos no llegó a difundirse, lo que generó una representación incompleta y distorsionada del beneficio terapéutico. Estos hallazgos fueron confirmados y ampliados posteriormente por Cuijpers et al. (2015), quienes, mediante una revisión sistemática y metaanálisis de ensayos financiados por los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos, demostraron que la exclusión sistemática de estudios con resultados desfavorables produce una inflación estadísticamente significativa de los tamaños de efecto estimados.

En concordancia, la revisión sistemática de Ayorinde et al. (2020) identificó evidencia empírica robusta de que el sesgo de publicación coexiste frecuentemente con el sesgo de reporte selectivo, particularmente en la investigación en servicios de salud, lo que refuerza la noción de que la literatura publicada no refleja de forma íntegra la totalidad de la evidencia generada (Turner et al., 2008; Cuijpers et al., 2015; Ayorinde et al., 2020).

Desde una perspectiva metodológica, diversos estudios han profundizado en los mecanismos mediante los cuales estos sesgos se acumulan y amplifican a lo largo del tiempo. De Vries et al. (2018) describieron un sesgo acumulativo, derivado de la

interacción entre el reporte selectivo y el sesgo de citación, mediante el cual determinados resultados adquieren una visibilidad desproporcionada y contribuyen progresivamente a una percepción exagerada de la eficacia terapéutica.

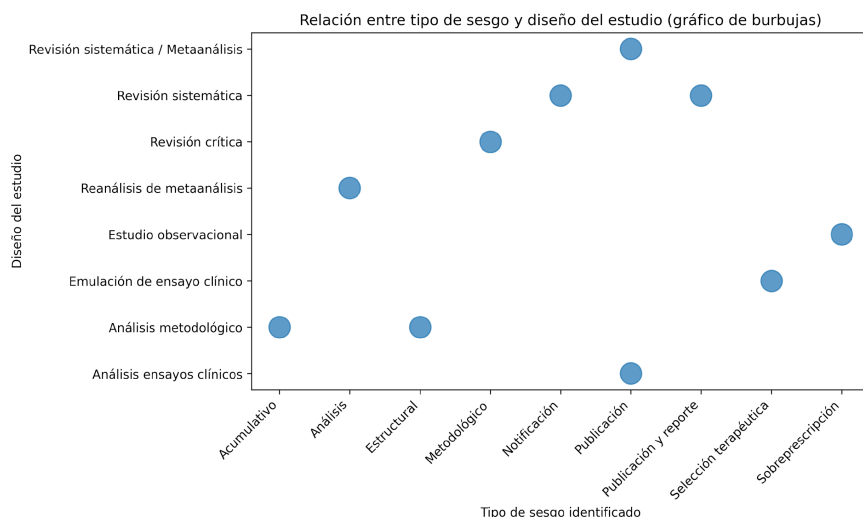
De manera complementaria, Hengartner (2017) identificó fallas metodológicas estructurales y conflictos de interés en ensayos clínicos de antidepresivos, los cuales comprometen tanto la estimación de la eficacia como la adecuada identificación de efectos adversos. Estos planteamientos se ven reforzados por el reanálisis de metaanálisis en red realizado por Munkholm et al. (2019), en el que la corrección de limitaciones metodológicas condujo a una reducción sustancial del tamaño del efecto previamente reportado, poniendo de manifiesto la presencia de un sesgo de análisis en la síntesis tradicional de la evidencia (De Vries et al., 2018; Hengartner, 2017; Munkholm et al., 2019).

Las implicaciones clínicas y poblacionales de estos sesgos han sido documentadas en estudios observacionales y revisiones sistemáticas. Madueño-Caro et al. (2025) evidenciaron, en el ámbito de la atención primaria, un patrón de sobreprescripción prolongada de antidepresivos sin una correspondencia proporcional con los beneficios clínicos, con repercusiones negativas a nivel de salud pública. En contextos específicos, como la depresión resistente al tratamiento, la emulación de ensayo clínico realizada por Tsai et al. (2025) mostró un menor riesgo de intento suicida asociado al uso de antipsicóticos en comparación con antidepresivos de tercera línea, lo que sugiere la existencia de un sesgo de selección terapéutica en las estrategias farmacológicas empleadas.

Asimismo, la revisión sistemática de Davies y Read (2019) identificó un sesgo de notificación, al constatar que los efectos de retirada de los antidepresivos son más frecuentes y severos de lo descrito en las guías clínicas. En conjunto, estos hallazgos se integran en el marco conceptual propuesto por Ioannidis (2005), quien advierte que la acumulación de sesgos sistemáticos en la investigación biomédica conduce a que una proporción relevante de los hallazgos publicados sea exagerada o incorrecta, lo que subraya la necesidad de una evaluación crítica y metodológicamente rigurosa de la evidencia sobre tratamientos antidepresivos (Madueño-Caro et al., 2025; Tsai et al., 2025; Davies & Read, 2019; Ioannidis, 2005).

Figura 1.

Relación entre tipo de sesgo y diseño del estudio



El gráfico de burbujas muestra la relación entre el tipo de sesgo identificado y el diseño metodológico de los estudios incluidos. Se observa que los sesgos de publicación y de publicación y reporte se concentran principalmente en revisiones sistemáticas, metaanálisis y análisis de ensayos clínicos, mientras que los análisis metodológicos tienden a identificar sesgos acumulativos y estructurales. Por otro lado, los estudios observacionales y las emulaciones de ensayos clínicos revelan sesgos relacionados con la práctica clínica real, como la sobreprescripción y la selección terapéutica. En conjunto, la figura evidencia que la naturaleza del sesgo identificado está estrechamente condicionada por el diseño del estudio, lo que refuerza la necesidad de interpretar los resultados considerando el enfoque metodológico subyacente.

Discusión

Entre los principales problemas que afectan a la investigación sobre los efectos de los antidepresivos destaca el sesgo de publicación, fenómeno mediante el cual los estudios con resultados positivos presentan una probabilidad significativamente mayor de ser publicados, en comparación con aquellos con resultados negativos o nulos. Este patrón ha sido documentado en análisis sistemáticos de ensayos financiados por los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos, donde se evidenció que una proporción relevante de estudios con resultados desfavorables no llegó a publicarse, generando una sobreestimación de la eficacia aparente de las intervenciones evaluadas (Cuijpers et al., 2015; Turner et al., 2008).

En este contexto, el sesgo de citación actúa como un mecanismo amplificador del sesgo de publicación, dado que los estudios con resultados estadísticamente significativos reciben entre dos y tres veces más citas que aquellos con hallazgos neutros o negativos. Esta práctica distorsiona la visibilidad de la evidencia disponible y refuerza interpretaciones parciales de la efectividad terapéutica, fenómeno ampliamente descrito en investigaciones metodológicas y revisiones sistemáticas en investigación en servicios de salud (Ayorinde et al., 2020; De Vries et al., 2018).

Desde el punto de vista fisiopatológico, la mayoría de los antidepresivos ejercen su acción principal sobre la neurotransmisión serotoninérgica; no obstante, las diferencias en mecanismos de acción, afinidad por receptores y perfiles farmacodinámicos explican la variabilidad en la respuesta clínica observada entre pacientes y subtipos de depresión. Estas diferencias sustentan que ciertos fármacos resulten más eficaces en manifestaciones clínicas específicas, lo que obliga a interpretar los resultados agregados con cautela (Feighner, 1999).

Cuando un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina no produce la respuesta clínica esperada, las estrategias habituales incluyen el aumento progresivo de la dosis hasta el máximo recomendado o el cambio a otro fármaco de la misma clase. Ante la persistencia de la falta de efectividad, se recurre a antidepresivos de acción dual que actúan sobre más de un sistema de neurotransmisión. Cabe resaltar que los efectos terapéuticos de estas intervenciones suelen manifestarse tras varias semanas de tratamiento, debido a los procesos de neuroadaptación, lo que introduce una fuente adicional de variabilidad frecuentemente subestimada en los ensayos clínicos (Feighner, 1999). Esta heterogeneidad en la respuesta no siempre es adecuadamente considerada en los análisis, contribuyendo al sesgo de interpretación (Hengartner, 2017).

La evidencia observacional respalda estas preocupaciones metodológicas. En estudios de cohorte con seguimiento prolongado se ha observado que los pacientes con trastorno depresivo mayor tratados con antidepresivos presentan, en promedio, peores desenlaces

funcionales y mayor riesgo de recaídas a largo plazo en comparación con pacientes no tratados farmacológicamente. Asimismo, el análisis de ensayos clínicos aleatorizados ha demostrado que, mientras casi la totalidad de los estudios con resultados positivos fueron publicados, menos de la mitad de aquellos con resultados negativos llegaron a difundirse, confirmando un marcado sesgo de publicación (Jakobsen et al., 2017; Turner et al., 2008).

Adicionalmente, los efectos adversos asociados al uso de antidepresivos —como aumento de peso, disfunción sexual, ideación suicida y síndromes de retirada— tienden a ser subestimados o insuficientemente reportados en la literatura científica. Esta omisión favorece la exposición prolongada a fármacos cuyo balance beneficio-riesgo podría ser menos favorable de lo que sugieren los ensayos publicados, tal como se ha señalado en revisiones críticas y análisis metodológicos (Davies & Read, 2019; Hengartner, 2017).

En pacientes con depresión resistente al tratamiento, estudios recientes han evidenciado que el uso de antipsicóticos se asocia con un menor riesgo de intento suicida en comparación con antidepresivos de tercera línea, lo que sugiere que estas alternativas podrían resultar más efectivas para la reducción de este desenlace específico en contextos clínicos seleccionados (Tsai et al., 2025).

La sobrevaloración de la farmacoterapia conlleva, además, una reducción en la diversidad de opciones terapéuticas percibidas por los pacientes, quienes tienden a relegar intervenciones psicológicas u otras estrategias no farmacológicas con evidencia de efectividad. Este fenómeno ha sido documentado tanto en revisiones sistemáticas como en análisis de modelos de atención escalonada en salud mental (Jeitani et al., 2024).

Desde una perspectiva de salud pública, el uso extensivo de antidepresivos genera costos directos e indirectos elevados para los sistemas sanitarios, sin que exista una correspondencia proporcional con los beneficios clínicos obtenidos. La identificación progresiva de omisiones y distorsiones en la evidencia publicada ha contribuido, además, a una pérdida de confianza en la medicina basada en la evidencia y a un debilitamiento de la relación médico-paciente (Ioannidis, 2005; Madueño-Caro et al., 2025).

Frente a este escenario, se ha propuesto que las agencias de financiamiento y las revistas científicas promuevan el registro, almacenamiento y publicación de protocolos y datos crudos de los ensayos clínicos, con el objetivo de identificar y corregir sesgos en la notificación de resultados. Estas medidas permitirían una evaluación más transparente y equilibrada de la efectividad real de los tratamientos antidepresivos (Munkholm et al., 2019; Turner et al., 2008).

Resulta imprescindible fortalecer el rigor metodológico mediante estrategias que permitan prevenir o reducir la confusión desde la fase de diseño, como la aleatorización o el emparejamiento, así como optimizar el análisis mediante estratificación, estandarización o modelos de regresión. Asimismo, se requiere fomentar el uso de métodos avanzados para abordar la confusión estructural y dependiente del tiempo, incluyendo variables instrumentales, métodos G y ponderación por probabilidad inversa, ampliamente descritos en la literatura metodológica contemporánea (Desai et al., 2024; Fox et al., 2021).

Conclusiones

La evidencia analizada demuestra de forma consistente que la investigación sobre antidepresivos se encuentra profundamente afectada por sesgos sistemáticos, en particular el sesgo de publicación, el sesgo de reporte y el sesgo de citación, los que interactúan y se refuerzan entre sí, generando una sobreestimación sostenida de la eficacia terapéutica. La publicación preferencial de resultados positivos, la infrarrepresentación de estudios con hallazgos negativos o nulos y la mayor visibilidad académica de estudios estadísticamente

significativos distorsionan el cuerpo global de la evidencia disponible. Este fenómeno no se limita a contextos específicos, sino que ha sido documentado tanto en ensayos clínicos aleatorizados como en revisiones sistemáticas, metaanálisis y estudios observacionales, lo que compromete la validez externa de las conclusiones clínicas y debilita los fundamentos de la toma de decisiones basada en evidencia.

La sobrevaloración de la farmacoterapia antidepresiva favorece la sobreprescripción prolongada, minimiza la percepción de los efectos adversos y reduce la consideración de intervenciones no farmacológicas con eficacia demostrada. Asimismo, la heterogeneidad en la respuesta clínica, los procesos de neuroadaptación y los desenlaces a largo plazo se han considerado de forma insuficiente en los análisis tradicionales, contribuyendo a interpretaciones simplificadas del beneficio terapéutico. En este contexto, resulta imprescindible fortalecer el rigor metodológico desde el diseño hasta el análisis de los estudios, promover la transparencia mediante el registro y publicación de protocolos y datos completos, y adoptar enfoques analíticos avanzados que permitan mitigar la confusión y los sesgos estructurales, con el fin de aproximarse de manera más fiel a la efectividad real y al balance beneficio-riesgo de los antidepresivos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún tipo de conflicto de intereses en la planificación, desarrollo y finalización del ensayo.

Fuentes de financiamiento

La investigación fue realizada con recursos propios.

Referencias

- Azevedo, A., Araújo, A., & Ferreira, M. (2016). Consumption of benzodiazepine anxiolytics: A correlation between SNGPC data and sociodemographic indicators in Brazilian cities. *Ciência & Saúde Coletiva*, 21(1), 83–90. <https://doi.org/10.1590/1413-81232015211.15532014>
- Buitrago, J., Rioboo, E., & Castro, R. (2025). Puesta al día en el uso de las benzodicepinas: Avalancha de uso y pensamiento de inocuidad. *Medicina General y de Familia*, 14(1), 25–27. <https://doi.org/10.24038/mgyf.2025.005>
- Cuijpers, P., Noma, H., Karyotaki, E., Vinkers, C. H., Cipriani, A., & Furukawa, T. A. (2015). Does publication bias inflate the apparent efficacy of psychological treatment for major depressive disorder? A systematic review and meta-analysis of US National Institutes of Health-funded trials. *PLOS ONE*, 10(9), e0137864. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0137864>
- Davies, J., & Read, J. (2019). A systematic review into the incidence, severity and duration of antidepressant withdrawal effects: Are guidelines evidence based? *Addictive Behaviors*, 97, 111–121. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2019.04.017>
- De Vries, Y. A., Roest, A. M., de Jonge, P., Cuijpers, P., Munafò, M. R., & Bastiaansen, J. A. (2018). The cumulative effect of reporting and citation biases on the apparent efficacy of treatments: The case of depression. *Psychological Medicine*, 48(15), 2453–2455. <https://doi.org/10.1017/S0033291718001873>
- Desai, R. J., Bradley, M. C., Lee, H., et al. (2024). A simulation-based bias analysis to assess the impact of unmeasured confounding when designing nonrandomized database studies. *American Journal of Epidemiology*, 193(11), 1600–1608. <https://doi.org/10.1093/aje/kwae102>

- Edwards, J. K., Cole, S. R., & Westreich, D. (2015). All your data are always missing: Incorporating bias due to measurement error into the potential outcomes framework. *International Journal of Epidemiology*, 44(4), 1452–1459. <https://doi.org/10.1093/ije/dyu272>
- Feighner, J. P. (1999). Mechanism of action of antidepressant medications. *Journal of Clinical Psychiatry*, 60(Suppl. 4), 4–11. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10086478/>
- Flint, A. J., & Banerjee, S. (2024). Pharmacological treatment of psychotic depression. *The Lancet Psychiatry*, 11(3), 162–164. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(24\)00030-0](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(24)00030-0)
- Fox, M. P., MacLehose, R. F., & Lash, T. L. (2021). Misclassification. En T. L. Lash, M. P. Fox, & R. F. MacLehose (Eds.), *Applying quantitative bias analysis to epidemiologic data* (2nd ed., pp. 141–195). Springer. https://doi.org/10.1007/978-0-387-87959-8_8
- Hengartner, M. P. (2017). Methodological flaws, conflicts of interest, and scientific fallacies: Implications for the evaluation of antidepressants' efficacy and harm. *Frontiers in Psychiatry*, 8, 275. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2017.00275>
- Ioannidis, J. P. A. (2005). Why most published research findings are false. *PLOS Medicine*, 2(8), e124. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0020124>
- Jakobsen, J. C., Katakam, K. K., Schou, A., Hellmuth, S. G., Stallknecht, S. E., Leth-Møller, K., & Gluud, C. (2017). Selective serotonin reuptake inhibitors versus placebo in patients with major depressive disorder: A systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *BMC Psychiatry*, 17(1), 58. <https://doi.org/10.1186/s12888-016-1173-2>
- Jeitani, A., Fahey, P. P., Gascoigne, M., et al. (2024). Effectiveness of stepped care for mental health disorders: An umbrella review of meta-analyses. *Personalized Medicine in Psychiatry*, 47–48, 100140. <https://doi.org/10.1016/j.pmip.2024.100140>
- Madueño-Caro, A. J., Berro-Ramírez, G., Chávez-Gata, L., Torrecusa-Camisón, R., Climent-Rodríguez, J. A., Navarro-Abal, Y., & Gómez-Salgado, J. (2025). Prescripción prolongada de antidepresivos en atención primaria: Impacto en la salud pública. *Atención Primaria*, 57(8), 103234. <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2025.103234>
- Munkholm, K., Paludan Müller, A. S., & Boesen, K. (2019). Considering the methodological limitations in the evidence base of antidepressants for depression: A reanalysis of a network meta-analysis. *BMJ Open*, 9(6), e024886. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-024886>
- Pérez García, R., & Pérez García, M. (2024). Symbolic efficacy in the prescription of psychotropic drugs. *Vertex*, 34(162), 121. <https://revistavertex.com.ar/ojs/index.php/vertex/article/view/513>
- Tallarico, M., Pisano, M., Leo, A., Russo, E., Citraro, R., & De Sarro, G. (2023). Antidepressant drugs for seizures and epilepsy: Where do we stand? *Current Neuropharmacology*, 21(8), 1691–1713. <https://doi.org/10.2174/1570159X20666220627160048>
- Tsai, D. H. T., Yang, A. S. H., Wong, Z. X., Chuang, A. T. M., Cheng, M. C. Y., Shen, C. Y., et al. (2025). Antipsychotic therapy and suicide risk in patients with treatment-resistant depression: A clinical trial emulation study. *The British Journal of Psychiatry*, 1–9. <https://doi.org/10.1192/bjp.2024.283>

- Turner, E. H., Matthews, A. M., Linardatos, E., Tell, R. A., & Rosenthal, R. (2008). Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *The New England Journal of Medicine*, 358(3), 252–260. <https://doi.org/10.1056/NEJMsa065779>
- Valle, M., & Cornell, R. (2023). Analysis of benzodiazepine prescribing by family physicians in a sample from Rio de Janeiro. *Vertex*, 34(159), 18–28. <https://doi.org/10.53680/vertex.v34i159.364>