



Artículo Traducido

## **Respuesta clínica y frecuencia de comunicación de casos de ideación suicida o intentos de suicidio en el tratamiento con antidepresivos en la edad pediátrica**

Autor de la traducción: Domingo Barroso Espadero. EAP Villanueva de la Serena II. Villanueva de la Serena. Badajoz (España). Correo electrónico: [pediatricworld@msn.com](mailto:pediatricworld@msn.com)

Los autores del artículo original no se hacen responsables de los posibles errores que hayan podido cometerse en la traducción del mismo

Evid Pediatr. 2008; 4: 43      doi: [vol4/2008\\_numero\\_2/2008\\_vol4\\_numero2.18.htm](https://doi.org/10.4238/2008_numero_2/2008_vol4_numero2.18.htm)

### Cómo citar este artículo

Barroso Espadero D. Respuesta clínica y frecuencia de comunicación de casos de ideación suicida o intentos de suicidio en el tratamiento con antidepresivos en la edad pediátrica. Evid Pediatr. 2008; 4: 43. Traducción autorizada de: Bridge J A, Iyengar S, Salary C B, Barbe R P, Birmaher B, Pincus H A, et al. Clinical response and risk for reported suicidal ideation and suicide attempts in pediatric antidepressant treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA. 2007; 297(15):1683-96. University of York. Centre of Reviews and Dissemination (CRD). Database of Abstracts of Review of Effects (DARE) [fecha de consulta: 17-4-2008]. Disponible en: <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?View=Full&ID=12007008108>

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín por medio del ETOC <http://www.aepap.org/EvidPediatr/etoc.htm>

Este artículo está disponible en: [http://www.aepap.org/EvidPediatr/numeros/vol4/2008\\_numero\\_2/2008\\_vol4\\_numero2.18.htm](http://www.aepap.org/EvidPediatr/numeros/vol4/2008_numero_2/2008_vol4_numero2.18.htm)  
EVIDENCIAS EN PEDIATRIA es la revista oficial del Grupo de Pediatría Basada en la Evidencia de la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria. © 2005-08. Todos los derechos reservados. ISSN : 1885-7388

## Respuesta clínica y frecuencia de comunicación de casos de ideación suicida o intentos de suicidio en el tratamiento con antidepresivos en la edad pediátrica

Autor de la traducción: Domingo Barroso Espadero. EAP Villanueva de la Serena II. Villanueva de la Serena. Badajoz (España). Correo electrónico: [pediatricworld@msn.com](mailto:pediatricworld@msn.com)

Los autores del artículo original no se hacen responsables de los posibles errores que hayan podido cometerse en la traducción del mismo

### PROCEDENCIA

University of York. Centre for Reviews and Dissemination (CRD). Health Technology Assessment (HTA) Database. Copyright © Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Traducción autorizada.

**Autores de la revisión sistemática:** Bridge J A, Iyengar S, Salary C B, Barbe R P, Birmaher B, Pincus H A, Ren L, Brent D A. URL del original en inglés disponible en: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=17440145&query\\_hl=3&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=17440145&query_hl=3&itool=pubmed_docsum)

**Autores del resumen estructurado:** Revisores del CRD. URL del artículo original en inglés disponible en: <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?View=Full&ID=12007008108>

### Artículo traducido

#### Título:

Respuesta clínica y frecuencia de comunicación de casos de ideación suicida o intentos de suicidio en el tratamiento con antidepresivos en la edad pediátrica.

#### Autores:

Bridge JA, Iyengar S, Salary CB, Barbe RP, Birmaher B, Pincus HA, Ren L, Brent DA.

#### Origen:

JAMA.

#### Año de publicación:

2007

#### Volumen:

297(15)

#### Páginas:

1683-1696

### Resumen del CRD

Los autores concluyen con la afirmación de que los antidepresivos, en edad pediátrica, son efectivos en trastornos depresivos mayores, trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) y trastornos de ansiedad no-TOC. Afirman, además, que los beneficios parecen mayores que el riesgo de ideación suicida o intentos de suicidio, aunque las ratios beneficio/riesgo varían con el tipo concreto de paciente y características de los estudios. Los resultados presentados sostienen las conclusiones pero la información incompleta que se proporciona, sobre métodos de la revisión, dificulta la confirmación de la fiabilidad de estas conclusiones.

### Tipo de documento

Este informe es un resumen estructurado escrito por los revisores del CRD. El artículo original reúne una

serie de criterios de calidad. Desde septiembre de 1996 los resúmenes son enviados a los autores para sus comentarios. La información adicional importante se añade al documento. Se anota como: (A:...)

### Objetivos de los autores:

Evaluar los resultados de los antidepresivos en pacientes pediátricos, en lo relativo a su eficacia y al riesgo asociado de intentos de suicidio o presentación de ideación suicida y en sus indicaciones para el trastorno depresivo mayor (TDM), TOC y trastornos de ansiedad no-TOC.

### Intervenciones específicas incluidas en la revisión:

Se consideraron susceptibles para su inclusión aquellos estudios que comparaban, frente a placebo, los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina y otros agentes antidepresivos de segunda generación. Fueron excluidos aquellos estudios que complementaban el tratamiento proporcionando terapia cognitivo-conductual a todos los pacientes. Varios de los estudios incluidos evaluaron la fluoxetina; otros evaluaron paroxetina, sertralina, citalopram, escitalopram, venlafaxina, nefazodona, mirtazapina y fluvoxamina. La mayor parte de los estudios utilizaban esquemas flexibles de dosificación. La media de duración de los tratamientos fue de ocho semanas en los pacientes con TDM y de 11 semanas para los pacientes con TOC y trastornos de ansiedad no-TOC.

### Participantes incluidos en la revisión:

Se consideraron susceptibles para inclusión en la revisión aquellos estudios realizados en niños y adolescentes (con edad inferior a 19 años) con TDM, TOC o trastornos de ansiedad no-TOC. Se excluyeron estudios que solo incluían a los pacientes que respondieron a los tratamientos. También se excluyeron los estudios que evaluaban la respuesta de pacientes con trastornos relacionados con la ansiedad, distintos del la ansiedad por separación, la ansiedad de origen social o el trastorno por ansiedad generalizado. La mayor parte de los estudios fueron realizados es los EE UU.

### Resultados valorados en la revisión:

Se consideraron susceptibles de inclusión en la revisión aquellos estudios que proporcionaban datos sobre eficacia de los tratamientos y sobre la aparición, en relación con esos tratamientos, de ideación suicida o ocurrencia de intentos de suicidio para ambos grupos de tratamiento. El resultado principal para evaluar la eficacia de la revisión fue la respuesta al tratamiento (según definición de los propios estudios) y la constatación de un cambio respecto a los síntomas existentes en el punto de inicio del estudio, comprobable según una medición escalable predefinida, y medible mediante escalas de gradación de síntomas. El principal resultado adverso

fue la aparición de ideas de suicidio o la presencia de intentos de suicidio; para esto se basaron, bien en los índices de la Food and Drug Administration (FDA) o bien en criterios de evaluación propia de los revisores. La mayor parte de los estudios utilizaron la escala revisada de gradación de la depresión para niños (Children's Depression Rating Scale-Revised), la escala de gradación de obsesión y compulsión para niños de Yale-Brown (Children's Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale) o la escala de gradación para la ansiedad pediátrica (Pediatric Anxiety Rating Scale).

#### **Diseño de los estudios incluidos en la revisión:**

Se consideraron aptos para ser incluidos aquellos estudios con diseños basados en grupos paralelos, o ensayos clínicos aleatorizados (ECA).

#### **¿En que fuentes se realizó la búsqueda para identificar los estudios primarios?:**

Se llevó a cabo búsqueda en PubMed para referencias recuperables entre 1988 y julio de 2006; se proporcionó información sobre los términos de búsquedas empleados. Además de en PubMed, se buscaron estudios en las fuentes siguientes: listas de referencias de los estudios inicialmente hallados en PubMed; informes y documentos de los registros de la FDA y de la British Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency; actas de la American Psychiatric Association (entre 2000 y 2005), actas de la American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (entre 1998 y 2005), los archivos de la nueva Unidad de Evaluación Clínica de Medicamentos - New Clinical Drug Evaluation Unit - (entre 2001 y 2006); y registros de ensayos clínicos. También se contactó con investigadores implicados en estos temas.

#### **Análisis de la validez:**

Dos revisores valoraron la validez de los estudios publicados, utilizando los criterios de Detsky et al para la idoneidad de los datos. Cualquier discrepancia fue resuelta mediante el recurso al consenso.

#### **¿Como se tomaron las decisiones sobre la pertinencia de los estudios primarios?:**

Los autores no nos informan de como se realizó la selección para la revisión, ni de cuantos revisores realizaron la selección.

#### **¿Cómo se obtuvieron los datos de los estudios primarios?:**

Los autores no informan sobre el procedimiento de extracción de datos para la revisión, ni tampoco sobre el número de revisores que realizaron esa extracción. Para cada uno de los estudios se extrajeron los índices de respuesta para los grupos de intervención y control, y se calcularon, con determinación para cada uno de ellos de su correspondiente intervalo de confianza del 95% (IC 95%), la diferencia de riesgos de Mantel-Haenszel (DR), el número necesario para tratar (NNT) y el tamaño del efecto  $g$  de Hedges para la medición graduada de la eficacia (ver "Otras Publicaciones Relacionadas de Interés"). La  $g$  de Hedges también fue calculada para los datos dicotómicos (se informa del método de transformación). En la mayor

parte de los estudios, los datos sobre frecuencias de presentación de ideación suicida/ocurrencia de casos de intentos de suicidios se obtuvieron de los informes de la FDA (ver "Otras Publicaciones Relacionadas de Interés"). En cualquier otro caso, los datos fueron obtenidos de los propios informes de cada uno de los estudios o directamente a través del contacto con el investigador principal de cada uno de ellos.

#### **Número de estudios incluidos en la revisión:**

Se incluyeron veintisiete ECA ( $n = 5.310$ ). De ellos, 15 ECA evaluaban los efectos del tratamiento en pacientes con TDM ( $n = 3.430$ ), seis ECA evaluaban a pacientes con TOC ( $n = 718$ ) y seis ECA evaluaban los tratamientos en pacientes con trastornos de ansiedad no-TOC ( $n = 1.162$ ).

#### **¿Como se agruparon los estudios?:**

Los estudios fueron agrupados según las distintas indicaciones terapéuticas de los medicamentos (TDM, TOC y trastorno de ansiedad no-TOC). Para los datos dicotómicos se calculó una DR agregada, con su IC 95%, utilizando el modelo de efectos aleatorios de DerSimonian y Laird, aparte del efecto agregado  $g$  de Hedges. En el caso de los datos continuos se determinó la media de las diferencias para los efectos aleatorios agregados, con su IC 95%, para su gradación mediante las escalas clínicas de medición de la eficacia y su posterior expresión en forma del parámetro  $g$  de Hedges. En los casos en que se encontraban diferencias significativas entre tratamientos, se calcularon el NNT y el número necesario para dañar (NND). El sesgo de publicación fue evaluado utilizando un "funnel plot" y comprobado utilizando un test ajustado de correlación lineal y un test de regresión para la medición de la asimetría.

#### **¿Como se investigaron las diferencias entre los estudios?:**

La heterogeneidad estadística se evaluó utilizando dos estadísticos, la  $Q$  de Cochran ( $p = <0,10$ ) y la  $I^2$ . Se procedió a la comparación de los resultados obtenidos con los modelos de efectos aleatorios y de efectos fijos. La influencia en los resultados de los estudios individuales se evaluó mediante la repetición reiterada de los análisis, pero omitiendo por turnos, en cada caso, uno de los estudios. Los resultados de la agregación de datos se compararon con los resultados obtenidos de los informes de la FDA. Se realizó un test exacto de homogeneidad para examinar la interacción entre tratamiento, indicación e intento de suicidio/ideación suicida. Los análisis se repitieron tras realizar la agrupación de los pacientes por edades (menores de 12 o 13 años versus mayores de 12 o 13 años). El análisis de regresión se utilizó para examinar la influencia de variables continuas (calidad de los estudios, número de puntos de aplicación del tratamiento, proporción de pacientes de sexo femenino y antigüedad de la enfermedad en el momento del inicio del estudio); los modificadores de las variables, con significación estadística, fueron dicotomizados y reanalizados como variables categóricas. Se examinó la influencia de distintos niveles de las variables (estado

de proceso de la publicación, fuente de financiación, emplazamiento del estudio, tipo de medicamento y periodo de administración del placebo). Fue excluido, de todos los análisis de moderación de eficacia o de regresión un pequeño estudio que presentaba un tamaño muy grande del efecto.

### Resultados de la revisión:

o Los estudios fueron, por lo general, de buena calidad; la media de puntuación en la escala de Detsky fue de 0,88 para los 23 ensayos con datos adecuados. En cuanto a los problemas metodológicos nos encontramos con la carencia de análisis rigurosos por intención de tratar y una información inadecuada sobre las exclusiones y los métodos de aleatorización.

o TDM: el uso de antidepresivos se asoció con un incremento significativo en los índices de respuestas en comparación con placebo, 61% versus 50%; la DR fue del 11% (IC 95%: 7,1-14,9; 13 ensayos clínicos) y el NNT fue de 10 (IC 95%: 7-15).

o La administración de antidepresivos se asoció con un incremento, sin significación estadística, del riesgo de aparición de ideación suicida o intentos de suicidio, en comparación con placebo (3% versus 2%); la DR fue de 0,9% (IC 95%: -0,1-1,9) y el NND fue de 112.

o TOC: el uso de antidepresivos se asoció con un incremento significativo en los índices de respuestas en comparación con placebo (52% versus 32%); la DR fue del 20% (IC 95%: 13-26,6; 6 ECA) y el NNT fue de 6 (IC95%: 4-8).

o La administración de antidepresivos se asoció con un incremento, sin significación estadística, del riesgo de aparición de ideación suicida o intentos de suicidio (1% versus 0,3%); la DR fue de 0,5% (IC 95%: -1,2-2,2) y el NND fue de 200.

o Trastornos de ansiedad no-TOC: el uso de antidepresivos se asoció con un incremento significativo en los índices de respuestas en comparación con placebo (69% versus 39%); la DR fue de 37,1% (IC 95%: 22,5-51,7; 6 ECA) y el NNT fue de 3 (IC 95%: 2-5). El beneficio del uso de los antidepresivos se encontró en todos los estudios, aunque se encontró heterogeneidad significativa ( $p < 0,001$ ).

o La administración de antidepresivos se asoció con un incremento, sin significación estadística, del riesgo de aparición de ideación suicida o intentos de suicidio (1% versus 0,2%); la RD fue de 0,7% (IC 95%: -0,4-1,8) y el NND fue de 143.

o Se encontró una DR, en la comparación de medicamento versus placebo, para ideación suicida o intentos de suicidio, presente a lo largo de todos los ensayos clínicos y de las distintas indicaciones de prescripción (DR 0,7%, IC 95%: 0,1-1,3; 27 ECA). En ninguno de estos estudios se comunicó ningún intento de suicidio culminado.

o No se evidenciaron sesgo de publicación para ninguno de los trastornos médicos estudiados.

### ¿Se informó sobre los costes de la revisión?

No.

### Conclusiones de los autores:

o Los antidepresivos son más efectivos que el placebo para niños y adolescentes con TDM, TOC y trastornos de ansiedad no-TOC. La mayor respuesta al tratamiento se encontró en los pacientes con trastornos de ansiedad no-TOC, el índice de respuesta para el TOC fue de grado intermedio y fue modesto para el TDM.

o Los beneficios parecen ser mayores que los riesgos de intentos de suicidios o ideación suicida, y ello es así en todos y cada uno de los tres trastornos analizados, sin embargo las ratios beneficio/riesgo varían con los diagnósticos, la edad, la duración de la enfermedad en el momento de iniciar el tratamiento y las características de cada estudio.

### Comentario del CRD

La revisión aborda una pregunta clínica clara y bien definida en términos de participantes, intervención, resultados y diseño de los estudios. Los autores realizaron una búsqueda minuciosa aunque ésta se llevó a cabo, únicamente, en una limitada selección de fuentes (no se realizó búsqueda en otras bases de datos electrónicas, como EMBASE o PsycINFO), e intentaron minimizar la posibilidad de sesgo de publicación, aunque tampoco queda claro si se aplicó en el proceso algún tipo de restricción por idioma. Se utilizaron métodos orientados a la minimización de sesgos y errores por parte de los revisores en los procedimientos de evaluación de la validez pero no queda claro, sin embargo, si se dieron los mismos pasos en la selección de los estudios y en los procesos de extracción de datos. Se evaluó la validez y se informó de algunos problemas metodológicos encontrados. Parece que los estudios fueron agregados de forma apropiada, utilizándose para ello diversos métodos diferentes de metanálisis; se evaluó la heterogeneidad estadística y se examinó y discutió sobre la influencia de varios factores en los resultados. Las conclusiones son respaldadas por los resultados presentados. Sin embargo, la información incompleta sobre los métodos de la revisión hace que resulte difícil poder confirmar la fiabilidad de las conclusiones de los autores.

### ¿Cuales son las consecuencias de la revisión?

Consecuencias para la práctica clínica: los autores aseguran que la revisión apoya la afirmación de que "el uso prudente y bien monitorizado de los medicamentos antidepresivos constituyen uno de los tratamientos de primera línea". La elección del tratamiento debe hacerse tras su discusión conjunta entre la familia, el paciente y el médico.

Consecuencias para futuras investigaciones: los autores se declaran a favor de la obligación del registro de todos los ensayos clínicos que se emprendan y de la comunicación pública y completa de todos los datos referentes a características basales, presentes en el punto cero del estudio, y sus efectos en los datos de los resultados en salud. Se necesita investigar para desarrollar métodos eficientes de monitorización de los niños y adolescentes bajo tratamientos con antidepresivos, con el objetivo de evaluar la respuesta clínica y los efectos

adversos. El desarrollo de test para la determinación de los medicamentos o sus metabolitos podría ayudar a la identificación de los pacientes no cumplidores y de los no respondedores.

**Otras publicaciones relacionadas de interés:**

U.S. Food and Drug Administration. Relationship between psychotropic drugs and pediatric suicidality; review and evaluation of clinical data (Fecha de consulta 08/01/2008). Disponible en: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/04/briefing/2004-4065b1-10-TAB08-Hammads-Review.pdf>

**Índice de descriptores :**

Asignación por la NLM

**Descriptores:** Adolescent; Antidepressive-Agents,-Second-Generation/ae [adverse-effects]; Antidepressive-Agents,-Second-Generation/tu [therapeutic-use]; Anxiety-Disorders/dt [drug-therapy]; Child; Depressive-Disorder,-Major/dt [drug-therapy]; Obsessive-Compulsive-Disorder/dt [drug-therapy]; Randomized-Controlled-Trials; Risk; Suicide/px [psychology]; Suicide/sn [statistics-&-numerical-data]; Suicide,-Attempted/px [psychology]; Suicide,-Attempted/sn [statistics-&-numerical-data]

**Número del registro de entrada:**

12007008108

**Fecha de entrada en la base de datos:**

31 de enero de 2008

**Idioma de la revisión:**

Inglés.

**Dirección para correspondencia con los autores de la revisión original:**

DA Brent, MD, Western Psychiatric Institute and Clinic, Child and Adolescent Psychiatry, 3811 O'Hara Street, BFT 311, Pittsburgh, PA 15213-2592, USA. [brentda@upmc.edu](mailto:brentda@upmc.edu)

**Vínculo para acceder a la referencia de la revisión en Pubmed:**

17440145