

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas

www.evidenciasenpediatria.es

Artículos Valorados Críticamente

Paroxetina e imipramina para la depresión mayor en adolescentes: ¿ineficaces y peligrosas?

Jullien S¹, Cuestas Montañés E²

¹Hospital Universitario de Girona Dr. Josep Trueta. Girona (España)

²Cátedra de Clínica Pediátrica. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Córdoba. Córdoba (Argentina)

Correspondencia: Sophie Jullien, sophjullien@gmail.com

Palabras clave en inglés: depression; paroxetine; imipramine; suicide; adolescent; clinical trial.

Palabras clave en español: depresión; paroxetina; imipramina; suicidio; adolescente; ensayo clínico.

Fecha de recepción: 14 de diciembre de 2015 • **Fecha de aceptación:** 5 de enero de 2016

Fecha de publicación del artículo: 13 de enero de 2016

Evid Pediatr. 2016;12:7

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Jullien S, Cuestas Montañés E. Paroxetina e imipramina para la depresión mayor en adolescentes: ¿ineficaces y peligrosas? Evid Pediatr. 2016;12:7.

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín de novedades en <http://www.evidenciasenpediatria.es>

Este artículo está disponible en: [artículo está disponible en: http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2016;12:7](http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2016;12:7)

©2005-16 • ISSN: 1885-7388

Paroxetina e imipramina para la depresión mayor en adolescentes: ¿ineficaces y peligrosas?

Jullien S¹, Cuestas Montañés E²

¹Hospital Universitario de Girona Dr. Josep Trueta. Girona (España)

²Cátedra de Clínica Pediátrica. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Córdoba. Córdoba (Argentina)

Correspondencia: Sophie Jullien, sophjullien@gmail.com

Resumen

Conclusiones de los autores: ni la paroxetina ni la imipramina a altas dosis demostraron eficacia antidepressiva en adolescentes, y hubo un aumento en los eventos adversos con ambos fármacos. El acceso a los datos primarios de los ensayos clínicos tiene importantes implicaciones para la práctica clínica y la investigación, entre ellas que las conclusiones publicadas sobre eficacia y seguridad no deben ser aceptadas como fiables.

Comentario de los revisores: esta iniciativa de reanalizar ensayos clínicos finalizados y publicados de acuerdo con los protocolos iniciales ha demostrado en este caso que, mediante el ocultamiento y la modificación de datos, se arribó a conclusiones falsas. Por sus serias implicaciones éticas, legales y médico-asistenciales, es necesario reforzar la idea de la enorme utilidad que presenta la investigación secundaria y la Pediatría basada en la evidencia como medios para reconocer y enmendar los fraudes que eventualmente pudieran ocurrir en la investigación primaria.

Palabras clave: depresión; paroxetina; imipramina; suicidio; adolescente; ensayo clínico.

Paroxetine and imipramine for major depression in adolescents: efficacy and harms?

Abstract

Authors' conclusions: neither paroxetine nor high dose imipramine showed efficacy for major depression in adolescents, and there was an increase in harms with both drugs. Access to primary data from trials has important implications for both clinical practice and research, including that published conclusions about efficacy and safety should not be read as authoritative.

Reviewers' commentary: the initiative to restore clinical trials by means of primary data reanalysis according to initial protocol has shown false conclusions by deliberate concealment, modification of data and outcomes. The moral, regulatory and medical implications of this problem should reinforce the relevance and utility of secondary research to recognize and amend primary research fraud or misreport.

Key words: depression; paroxetine; imipramine; suicide; adolescent; clinical trial.

RESUMEN ESTRUCTURADO

Objetivo: analizar de nuevo los datos primarios del Estudio 329¹, cuyo objetivo primario era comparar la eficacia y seguridad de la paroxetina y la imipramina con placebo en el tratamiento de la depresión mayor en adolescentes, para averiguar si analizar de nuevo los datos primarios de un ensayo clínico tiene implicaciones relevantes para la medicina basada en la evidencia.

Diseño: ensayo clínico aleatorizado, doble ciego controlado con placebo.

Emplazamiento: doce centros psiquiátricos ubicados en América del Norte (10) y Canadá (2)

Población de estudio: 275 adolescentes entre 12 y 18 años con episodio actual de depresión mayor según los criterios DSM-IV, de mínimo ocho semanas de duración. Se excluyeron pacientes con comorbilidad psiquiátrica, enfermedades neurológicas, mujeres embarazadas o sexualmente activas sin uso de contracepción fiable, e ideación suicida.

Intervención: paroxetina (93 pacientes), imipramina (95 pacientes) o placebo (87 pacientes) durante ocho semanas. Las dosis se aumentaron semanalmente hasta 20 mg de paroxetina

y 200 mg de imipramina, alcanzando un máximo de 60 mg y 300 mg respectivamente en los pacientes que no respondieron a dosis menores.

Medición del resultado: las variables principales fueron: cambio en la escala de depresión Hamilton (HAM-D) desde el inicio hasta el final de la intervención, y proporción de respondedores al final de la intervención. Se consideraron respondedores aquellos pacientes con reducción de $\geq 50\%$ en la HAM-D o con una puntuación de ≤ 8 . Las variables secundarias consistieron en cambios en la escala de depresión Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for Adolescents - Lifetime version (K-SADS-L), impresión global clínica, autonomía, perfil de autopercepción, y escala de impacto de enfermedad, predictores de respuesta y número de pacientes con recurrencia del episodio durante la fase de mantenimiento. Posibles efectos adversos fueron indagados semanalmente mediante entrevista, constantes vitales y electrocardiograma. Se usó MedDra para el reanálisis.

Resultados principales: La puntuación en la HAM-D disminuyó 10,7 (media de mínimos cuadrados) (intervalo de confianza del 95% [IC 95]: 9,1 a 12,3), 9,0 (IC 95: 7,4 a 10,5) y 9,1 (IC 95: 7,5 a 10,7) puntos en los grupos de pacientes que recibieron paroxetina, imipramina y placebo respectivamente, sin significación estadística ($p=0,20$) ni clínica. Tampoco se obtuvieron resultados estadísticamente ni clínicamente significativos para la proporción de respondedores ($p=0,27$) ni para las variables secundarias. Se encontraron 481, 552 y 330 efectos adversos en los grupos de participantes que recibieron paroxetina, imipramina y placebo respectivamente, con un aumento clínicamente relevante de efectos adversos en los participantes que recibieron paroxetina (incluyendo ideación y conducta suicida) e imipramina (alteraciones cardiovasculares).

Conclusión: ni la paroxetina ni la imipramina demostraron eficacia para tratar la depresión mayor en adolescentes. Hubo un aumento clínicamente significativo en los eventos adversos con ambos fármacos. El nuevo análisis del Estudio 329 ilustra la necesidad del acceso no restringido a los protocolos y datos primarios de los ensayos clínicos para aumentar la rigurosidad de las evidencias.

Conflicto de intereses: David Healy es perito judicial en las demandas que involucran a la paroxetina y otros antidepresivos con el mismo mecanismo de acción. David Healy y Joanna Le Noury son miembros fundadores de RxISK. Jon Jureidini ha percibido honorarios en calidad de consultor y asesor de un despacho de abogados para analizar documentos obtenidos de GSK.

Fuentes de financiación: no consta.

COMENTARIO CRÍTICO

Justificación: con el fin de detectar informes mal realizados de resultados en los ensayos clínicos se ha formado desde 2013 un colectivo de investigadores denominado Restoring

Invisible and Abandoned Trials (RIAT), que se ocupa de recuperar, restaurar y reanalizar los datos primarios de ensayos clínicos no publicados o con resultados o conclusiones engañosas. Este análisis *de novo* tiene implicancias importantes para la clínica y la investigación. En este trabajo se analizaron los datos del estudio 329¹, donde se había estudiado la eficacia y efectos secundarios de la paroxetina y la imipramina en el tratamiento de la depresión en el adolescente, con resultados cuestionados en distintos ámbitos.

Validez o rigor científico: el artículo que aquí valoramos reanaliza los datos primarios del Estudio 329¹, ajustándose al protocolo inicial. El análisis *post hoc* introduce el método de imputación múltiple, no utilizado en la publicación original, con fines comparativos y no para el reanálisis formal. Como se detectó una variación significativa de los procedimientos en el Clinical Study Report (CSR), se intentó hacer un reanálisis según las variables originales y no por las modificadas a conveniencia por los autores originales (eliminación de sesgos putativos). Se realizó además un reanálisis estadístico de las variables, pues en el estudio original se omitieron las pruebas ómnibus para los tres grupos simultáneamente (paroxetina, imipramina y placebo) y solo se realizaron pruebas para dos grupos, forzando de ese modo la significación estadística.

Importancia clínica: los resultados del reanálisis muestran la ineficacia tanto de la paroxetina como de la imipramina (tasas de respuesta similares al placebo) para el tratamiento de la depresión en adolescentes. Se encontró una falta de transcripción de efectos adversos serios para ambos antidepresivos, que incluyen ideación y conducta suicida y alteraciones cardiovasculares, y que a la luz de los nuevos datos son significativamente más elevados que en los controles.

Las revisiones sistemáticas previas y los metanálisis que han estudiado la eficacia y seguridad de paroxetina para el tratamiento de la depresión en adolescentes han ratificado la eficacia y la seguridad del tratamiento². Solo una revisión sistemática mostró un aumento significativo de la tasa de suicidios³. Algunos autores han propuesto métodos de análisis complejos (no lineales) para metanalizar resultados de ensayos clínicos, que aparentemente, logran detectar con mayor sensibilidad la consistencia entre los resultados de intervención comparados con placebo⁴.

Aplicabilidad en la práctica clínica: esta iniciativa de recuperar y restaurar ensayos clínicos ya finalizados y publicados mediante el reanálisis de sus datos primarios de acuerdo con los protocolos iniciales ha puesto en evidencia que se ha llegado a conclusiones premeditadamente falaces mediante el ocultamiento deliberado de datos y de la modificación a conveniencia de la forma de medir y analizar las variables en estudio. Por sus serias implicancias éticas, legales y médico-asistenciales es necesario reforzar la idea de la enorme utilidad que presenta la investigación secundaria y la Pediatría basada en la evidencia como medio para reconocer y enmendar los fraudes que eventualmente pudieran ocurrir en la investigación primaria.

BIBLIOGRAFÍA

1. Keller MB, Ryan ND, Strober M, Klein RG, Kutcher SP, Birmaher B, *et al.* Efficacy of paroxetine in the treatment of adolescent major depression: a randomized, controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2001;40:762-72.
2. Hetrick SE, McKenzie JE, Cox GR, Simmons MB, Merry SN. Newer generation antidepressants for depressive disorders in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;11:CD004851.
3. Li W, Li W, Wan Y, Ren J, Li T, Li C. Appraisal of the methodological quality and summary of the findings of systematic reviews on the relationship between SSRIs and suicidality. *Shanghai Arch Psychiatry.* 2014;26:248-58.
4. Cuestas ME, Cuestas E. Entropía aproximada del efecto placebo en ensayos clínicos con antidepresivos de nueva generación. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba.* 2010;67:141-9.