

Pensamiento fuera de la caja (negra): antidepresivos, tasa de suicidio e investigación de síntesis

En este número de *PEDIATRICS*, Leslie et al¹ revisan la evidencia, las deliberaciones y las recomendaciones de los comités científicos asesores de la Food and Drug Administration (FDA) que desembocaron en la advertencia de caja negra acerca del empleo de antidepresivos en los niños y los adolescentes. Su artículo plantea una serie de cuestiones cruciales sobre el estado actual de este tema, incluyendo preguntas sobre los procesos federales en la regulación de fármacos y la motivación (o la falta de motivación) de las compañías farmacéuticas para diseñar, realizar y publicar ensayos científicamente rigurosos. Sin embargo, ninguna pregunta es más acuciante que la afrontada por muchos médicos de asistencia primaria: ¿Cómo tratar a los pacientes jóvenes que reciben, o pueden necesitar, antidepresivos?

Pese a que el aumento del riesgo de ideas y comportamientos suicidas en los niños y los adolescentes que utilizan antidepresivos es estadísticamente significativo, al contrario que Leslie et al, no calificamos esta asociación como causante de suicidio. Creemos que la evidencia sobre la que los comités basaron su afirmación de una relación causal no cumple las normas habitualmente exigidas para establecer una relación de causa-efecto en medicina. No obstante, el aumento del riesgo parece real, la advertencia de la caja negra está en vigor, y la cuestión crucial que afrontamos es “¿y ahora a dónde vamos?”.

Sugerimos varias áreas en las que necesitamos más investigación para aumentar nuestra comprensión del empleo seguro y eficaz de antidepresivos en los niños y los adolescentes. En primer lugar, necesitamos identificar, mediante factores de riesgo de suicidio previos al tratamiento, a los subgrupos de niños en los que podría estar contraindicado el empleo de antidepresivos. En segundo lugar, debemos identificar los mecanismos de acción que expliquen la relación entre empleo de antidepresivos y aumento del riesgo de ideas y comportamiento suicida en los niños. Finalmente, incluso sin conocer los mecanismos por los que aumenta el riesgo, necesitamos identificar las formas de realizar el estrecho control y la metódica valoración de la dosis de los pacientes, especialmente en el marco de asistencia primaria, para evitar los efectos adversos y eliminar los síntomas. En general no se ha investigado lo suficiente sobre la administración de tratamientos y de servicios a las personas jóvenes que reciben fármacos psiquiátricos.

Leslie et al identifican debilidades en el actual sistema de estudio y aprobación de la medicación, y sugieren cambios legislativos que incluyen promover ensayos

aleatorizados de mayor tamaño, mayor duración y mayor representatividad. No está claro hasta qué punto esta información hubiera modificado la revisión normativa de la eficacia y la seguridad de los antidepresivos en los niños, incluso si todos los ensayos estuvieran uniformemente bien diseñados. Aunque los ensayos aleatorizados fundamentales exigidos por la FDA para la aprobación de nuevos fármacos constituyen un patrón oro, consagrado por el tiempo, para documentar la eficacia, es probable que los ensayos aleatorizados tengan, de forma individual, poco valor en la identificación de problemas de seguridad, especialmente respecto a episodios raros o de aparición tardía, ni sean eficientes en la identificación de las subpoblaciones de especial riesgo o beneficio. Además, la generalización de estos ensayos a la práctica comunitaria de rutina constituye un tema crucial. En una situación típica, los pacientes que participan en estos estudios no representan a la población general, y los protocolos de investigación no representan las complejas situaciones observadas en la práctica rutinaria. Parece poco probable que ensayos aislados, incluso de mayor tamaño, ofrezcan respuesta al tipo actual de preguntas.

Entonces, ¿cuándo contaremos con evidencia de ayuda, aparte de la advertencia de la caja negra? Es probable que encontremos, al menos en parte, la respuesta en el mayor empleo de métodos de investigación de síntesis. Quizá sea evidente, pero significativo, que la FDA utilice el metaanálisis para cuantificar el riesgo de suicidio debido al empleo de antidepresivos². La investigación de síntesis, como el metaanálisis, desempeña un importante papel en la evaluación formal de la evidencia científica, al intentar integrar la investigación empírica en busca de generalizaciones. La potencia aislada más importante de la investigación de síntesis sobre los estudios individuales quizá estriba en la capacidad de investigar la solidez de una relación en los valores de las covariantes del estudio. No obstante, la combinación de la información de una serie de ensayos aleatorizados similares, como se realizó en el metaanálisis de la FDA, suele presentar las mismas limitaciones que la evidencia generada en un solo ensayo aleatorizado, como el empleo de criterios restrictivos para la inclusión y exclusión del estudio, las limitaciones de la generalización y la estrechez del enfoque de las preguntas³.

Aunque los metaanálisis se han centrado típicamente en la combinación de datos de un solo tipo de estudio, como los ensayos aleatorizados controlados (EAC), creemos que la evidencia que informará de los tipos de preguntas de investigación clínica planteadas provendrá de

la síntesis de información de numerosas fuentes, incluyendo tanto estudios aleatorizados *como* estudios no aleatorizados. Son ejemplos de estos últimos las bases de datos administrativos, como los datos de reclamaciones, los estudios epidemiológicos y los datos de revisiones sanitarias. Estos conjuntos de datos contienen una tremenda cantidad de información de gran número de pacientes en marcos mucho más amplios que los encontrados en los EAC típicos. Por ejemplo, Valuck et al⁴ utilizaron las reclamaciones a las compañías de seguro y las recetas en más de 24.000 adolescentes recién diagnosticados de una depresión mayor para investigar la relación entre el empleo de antidepresivos y el riesgo de intento de suicidio. Es interesante señalar que los investigadores, tras ajustar respecto a los factores de confusión, *no* encontraron tal asociación. La experiencia de combinar la información de los estudios de observación con los resultados de los ensayos aleatorizados es limitada y constituye un desafío. Sin embargo, el avance de los métodos estadísticos, como el empleo de los modelos bayesianos jerárquicos⁵ y de métodos que captan las diversas potencias de los distintos diseños de estudio, a la par que reducen sus debilidades mediante el ajuste respecto a los efectos de selección y de confusión^{6,7}, han permitido abordar una serie de problemas prácticos para la realización de este paradigma de síntesis más incluyente. Aun así, necesitamos más trabajo metodológico.

Una vez más, la juventud con depresión y ansiedad tiene pocas opciones de tratamiento. Hemos sugerido varias preguntas de investigación a responder para superar la advertencia de la caja negra sobre el empleo de antidepresivos en los niños y los adolescentes. Los EAC no responderán, por sí solos, a estas preguntas. La integración de los resultados de la investigación de la eficacia, la efectividad, la práctica y el sistema de servicio exige combinar datos no sólo de distintos estudios sino de diferentes tipos de estudio. Como los estudios de observación suelen ser la única manera posible de recoger datos sobre episodios o prácticas de asistencia primaria de escasa frecuencia, es probable que sean esenciales, junto con los datos de los EAC, para responder a estas preguntas. Este abordaje parece poder aclarar qué es seguro y qué funciona para quién, cuándo y dónde. Además, la combinación de la información de una serie de

fuentes de datos promete una mejor información para los legisladores y los rectores sanitarios en sus evaluaciones de la eficacia y la seguridad de las intervenciones sanitarias. Finalmente, y no de menor importancia, el empleo de la investigación de síntesis propone ofrecer la base de evidencia necesaria para informar a los clínicos de asistencia primaria sobre cómo tratar mejor a sus pacientes.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo fue financiado por las becas MH66960, MH65430 y MH30915 del National Institute of Mental Health. El orden de la lista de autores es alfabético.

JOEL B. GREENHOUSE, PhD^a, Y KELLY J. KELLEHER, MD, MPh^b

^aProfessor of Statistics, Carnegie Mellon University.

^bProfessor of Pediatrics and Public Health, Columbus Children's Research Institute and Ohio State University.

BIBLIOGRAFÍA

1. Leslie L, Newman TB, Chesney PJ, Perrin JM. The food and drug administration's deliberations on antidepressant use in pediatric patients. *Pediatrics*. 2005;116:195-204.
2. Hammand TA. Review and evaluation of clinical data: results of the analysis of suicidality in pediatric trials of newer antidepressants. Presented at: Joint Meeting of the Psychopharmacologic Drugs Advisory Committee and Pediatric Advisory Committee; 2004, septiembre 13-14; Bethesda. Disponible en: www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/04/briefing/2004-4065b1.htm
3. Rothwell R. External validity of randomised controlled trials: "to whom do the results of this trial apply?" *Lancet*. 2005;365:82-93.
4. Valuck RJ, Libby AM, Sills MR, Giese AA, Allen RR. Antidepressant treatment and risk of suicide attempt by adolescents with major depressive disorder: a propensity-adjusted retrospective cohort study. *CNS Drugs*. 2004;18:1119-32.
5. Spiegelhalter D, Abrams KR, Myles JP. Bayesian approaches to clinical trials and health-care evaluation. Chichester: John Wiley & Sons; 2004.
6. Eddy DM, Hasselblad V, Shachter R. Meta-analysis by the Confidence Profile Method: the statistical synthesis of evidence. New York: Academic Press; 1992.
7. Drotocour J, Silberman G, Chemlimsky E. Cross-design synthesis: a new form of meta-analysis for combining results from randomized clinical trials and medical-practice databases. *Int J Technol Assess Health Care*. 1993;9:440-9.