

TEC: Fluoxetina versus placebo como tratamiento de la depresión mayor en adolescentes

Thomas Leisewitz V

Mauricio Soto D; Philippa Moore

Email: tleisewitz@yahoo.com

Fecha de revisión: Miércoles 11 de Octubre de 2000

En niños y adolescentes la administración de Fluoxetina 20 mg/d no disminuye significativa y consistentemente los síntomas depresivos a las 8 semanas de iniciado el tratamiento, comparada con placebo.

Citas: Emslie G, et al: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of Fluoxetine in children and adolescents with Depression. Arch Gen Psychiatry. 1997;54:1031-1037 **Nombre y fax del investigador principal:** Graham J. Emslie TX 72235-9070

Tu pregunta clínica de tres partes: En pacientes adolescentes (10-20 años) cursando con un primer episodio de Depresión Mayor no complicada, sin comorbilidad psiquiátrica, ¿el tratamiento con Fluoxetina versus Imipramina, y versus Placebo, disminuye los síntomas depresivos a los 1, 2 y 6 meses de tratamiento?

Los términos de búsqueda:

Sistema de Información Pubmed: "depressive disorder [MESH] AND (imipramine OR fluoxetine)". Se obtienen 2493 artículos. Al limitar por grupo de edad: "Adolescent: 13-18 years"; tipo de estudio: "Randomized Controlled Trial"; fecha de ingreso a la base de datos: "10 years"; y "Human", se llega a 85 artículos. De ellos, sólo tres comparaban fluoxetina con imipramina, dos estudios realizados en adultos, y uno farmacológico, que no hablaba de mejoría clínica. De los 85 artículos, 35 no trataban de depresión mayor, 35 no comparaban fluoxetina o imipramina contra placebo, 10 se habían sido realizados en otros grupos etáreos, 3 se referían a datos de otros estudios, y uno no tenía abstract.

El estudio: Aleatorizado y controlado: Sí (con OSA)
Enmascaramiento: Doble Análisis por intención de tratar: Sí

Los pacientes: Se estudiaron 106 niños y adolescentes de 7-17 años, autoreferidos o referidos por otros médicos, que cumplían con criterios DSM-III-R para trastorno Depresivo Mayor no psicótico, episodio único o recurrente, con buen estado de salud e inteligencia normal. Primero todos los pacientes recibieron placebo durante una semana. Al finalizar este período, 96 pacientes se randomizaron. De los otros 10, 7 se mejoraron antes de iniciar el estudio, 2 rechazaron ingresar al estudio y 1 tuvo efectos secundarios significativos con 48 hrs de placebo. Ambos grupos eran comparables al iniciar el estudio, y el 50% tenía 13 años o más. Aunque los síntomas se evaluaron mediante diferentes tests, los principales outcomes escogidos a priori fueron una mejoría en el (1) Clinical Global Impressions (CGI), y (2) en el Children Depression Rating Scale - Revised (CDRS-R).

Tratamiento control (N = 48; 48 analizados): Grupo control fue tratado después de la randomización con 1 cápsula de placebo cada mañana y fue seguido con evaluaciones semanales por 8 semanas, por 1 o más investigadores. La adherencia se midió mediante recuento semanal de pastillas devueltas realizado por la farmacia, y medición de niveles plasmáticos a las 1, 2, 4, 6 y 8 semanas.

Tratamiento experimental (N = 48; 48 analizados): Grupo experimental fue tratado con Fluoxetina 20 mg cada mañana y seguido semanalmente por 8 semanas, por 1 o más investigadores. La adherencia se midió igual al grupo control.

Las Pruebas

| Evento | Tiempo hasta evento | CER | EER | RRR | ARR | NNT |
|--|------------------------------|------------|-------|------------|----------------|-----------------------------------|
| CGI: Ausencia de mejoría importante (pacientes que no mejoraron «mucho» o «muchísimo») | 8 semanas | 0.667 | 0.438 | 34% | 0.229 | 4 |
| CDRS-R: Persistencia de síntomas depresivos (CDRS-R >28) | 95% de confianza: 8 semanas | Intervalos | | 5% to 63% | 0.035 to 0.423 | 2 to 28 |
| | 95% Intervalos de confianza: | 0.771 | 0.688 | 11% to 34% | 0.083 to 0.260 | 12 |
| | | | | | | NNT = 4 to INF NNH = 11 to INF |

Comentario de los autores: La intención de este CAT era analizar la utilidad de los dos fármacos antidepresivos disponibles a nivel de la atención primaria en el sistema público de salud para el tratamiento de la Depresión Mayor en adolescentes. No encontramos ningún trabajo que comparara Fluoxetina con Imipramina y placebo en adolescentes. Por ello, decidimos analizar por separado ambos medicamentos, aunque sabíamos que el poder de nuestro análisis disminuiría. Tampoco encontramos trabajos que compararan Imipramina con placebo en este grupo etéreo, lo que contrasta con el extenso uso que se hace de ella para tratar trastornos del ánimo en adolescentes. Sin embargo, dado que existe evidencia a favor del uso de antidepresivos tricíclicos en niños y adultos para este tipo de patología, estos resultados podrían ser extrapolables al tratamiento de adolescentes.

Éste fue el mejor trabajo que encontramos con Fluoxetina, a pesar de que nuestros pacientes son vistos en el ámbito de la atención primaria, y no por psiquiatras como en este estudio. Sin embargo, consideramos que si el tratamiento con Fluoxetina no mostró superioridad al placebo en un marco terapéutico manejado por psiquiatras, no existe ninguna razón para pensar que esto sería distinto en el ámbito de la atención primaria. Respecto a la validez de los resultados, el trabajo impresiona bien diseñado. Los grupos experimental y control eran similares al inicio del estudio, fueron asignados aleatoriamente mediante una tabla de randomización, y tanto los pacientes como los investigadores se mantuvieron ciegos a la intervención terapéutica. El diseño consideró estrictos criterios de inclusión y exclusión, y un período de observación previo a la intervención, lo que facilitó la depuración de la muestra. Aunque los autores destacan que el tratamiento con Fluoxetina fue superior al placebo en el alivio de síntomas depresivos, es difícil asumir estas conclusiones sin tener los datos en que se basaron. Los investigadores se preocuparon de medir mediante distintas escalas la severidad de la sintomatología psiquiátrica, y con una gran correlación inter-observadores. Sin embargo, a la hora de presentar los resultados sólo entregan datos suficientes para los dos outcomes principales, a las 8 semanas de tratamiento. Y agregan al final de la sección resultados que en las otras escalas medidas (que incluían la escala de funcionamiento global, y mediciones de síntomas depresivos evaluados por el paciente), no existió diferencias significativas. Por lo tanto, habría que pedir más datos para poder apoyar la conclusión presentada.

Por ahora, creemos que, si bien el trabajo muestra algunas diferencias, aparentemente al grupo tratado con Fluoxetina no le fue consistentemente mejor que al grupo con placebo. Considerando que estos tratamientos involucran un costo importante, sobre todo por el largo tiempo que debe recibirlo, creemos que la evidencia es insuficiente tanto para apoyar como para no apoyar el uso de fluoxetina en adolescentes a nivel de la atención primaria.

Comentario del médico familiar:

La depresión en el grupo en la adolescencia sigue siendo un gran desafío para la atención primaria. En primer lugar el diagnóstico es difícil, se usan los mismos criterios del DSM IV (1) que para adultos, pero esto puede subestimar la presencia de la enfermedad por lo que también se otras escalas o tests (2,3,4).

En segundo lugar, como observamos en este TEC, existe muy poca evidencia sobre el manejo farmacológico. Revisiones sistemáticas en este grupo etéreo no han demostrado efectividad de antidepresivos tales como tricíclicos, IMAOs, venlafaxina o litio (5), en este estudio, a pesar que se muestra diferencia significativa en algunos parámetros, no se puede concluir que la Fluoxetina sea significativamente mejor que placebo. Cabe destacar 2 aspectos metodológicos en este estudio, el primero que el número de pacientes que completó el tratamiento fue bastante reducido (34 para Fluoxetina y 26 para placebo) y el segundo es el corto período de seguimiento, de sólo 8 semanas, a lo mejor con un mayor período de duración podrían haberse vistos más diferencias. En este aspecto vemos una clara diferencia con los adultos, en que múltiples revisiones sistemáticas han demostrado la efectividad de los antidepresivos y de algunos tipos de psicoterapia en la depresión mayor (6).

De este estudio queda la esperanza de que Fluoxetina pueda ser una alternativa terapéutica en el adolescente con depresión, pero faltan más y mejores trabajos.

Dra. Luz Montero O.
Residente tercer año
Programa de Medicina Familiar PUC

Bibliografía

1. Pichot, P et al. DSM IV . Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales. Masson SA Barcelona 1995.
2. Kovacs M. The Children's Depression Inventory. *Psychofarmacol Bull* 1985; 21: 995-998.
3. Chambers WJ. The Assessment of Affective Disorders in children and adolescents by semistructured interview: test-retest reliability of the K-SADS-P. *Arch Gen Psychiatry*. 1985;42:696-702.
4. Shaffer D. A children's Global Assessment Scale (for children 4-16 years of age). *Psychopharmacol Bull*. 1985;21:747-748.
5. Hazell, P. Depression in children and adolescents en *Clinical Evidence* 4th Issue
6. December 2000 BMJ Publishing Group. London <http://www.clinicalevidenceonline.org/>
7. Geddes, J et al Depressive Disorders en *Clinical Evidence* 4th Issue
8. December 2000 BMJ Publishing Group. London