

# Reanálisis del estudio 329: ni eficacia ni seguridad de la paroxetina e imipramina para la depresión mayor en adolescentes

Reanalysis of the study 329: neither efficacy nor safety of paroxetine and imipramine for major depression in adolescents

Le Noury J, y col. BMJ 2015;351:h4320.

a 40 mg), imipramina (200 a 300 mg) o placebo, durante ocho semanas.

## Objetivos

Reanalizar el estudio 329 publicado por Keller y col.<sup>1</sup> cuyo objetivo primario fue evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento de la depresión mayor unipolar en adolescentes con paroxetina e imipramina en comparación con placebo. El estudio 329 concluyó que la paroxetina es segura y eficaz. El grupo de restauración de ensayos clínicos invisibles y abandonados (en inglés RIAT) identificó sesgos en la publicación, por lo que se propuso reanalizar los datos.

## Diseño y lugar

Se reanalizaron los datos del estudio 329 siguiendo estrictamente su protocolo y las recomendaciones RIAT. El estudio 329 fue un ensayo clínico controlado aleatorizado, doble ciego, multicéntrico realizado entre los años 1994 y 1998 en doce centros psiquiátricos de EE.UU. y Canadá.

## Participantes

Incluyó 275 adolescentes de 12 a 18 años con diagnóstico de depresión mayor, según criterios del DSM-III-R (similar al IV), de al menos ocho semanas de duración.

## Intervención

Se aleatorizaron a los participantes a recibir diariamente paroxetina (20

## Medición de resultados principales

Los resultados primarios de eficacia fueron el cambio de la puntuación de la escala de depresión de Hamilton (HAM-D) desde el inicio hasta el final del tratamiento (de al menos cuatro puntos o más) y la proporción de respondedores (HAM-D  $\leq$  8 o reducción  $\geq$  50% del HAM-D basal) al final del estudio. Para evaluar seguridad, se codificaron los términos literales descriptos en el reporte del ensayo clínico (CSR) 329 y lo originalmente publicado, mediante el sistema de codificación ADECS y además con un minucioso diccionario médico llamado MedDRA, evaluándose los formularios de reporte de caso de 93 (34%) pacientes. Se valoró la diferencia en el número de eventos descritos con los tres métodos.

## Resultados principales

La eficacia de la paroxetina y la imipramina no fue estadística ni clínicamente diferente en comparación con placebo (tabla 1). Se detectaron mayor cantidad de efectos adversos y efectos adversos graves que no habían sido reportados en el artículo publicado por Keller y col<sup>1</sup>, independientemente del método de análisis (tabla 2). Los mismos incluyeron ideación y comportamiento suicida en la rama paroxetina y problemas cardiovasculares en el grupo de la imipramina.

Tabla 1: Resultados primarios de eficacia.

Variables	Paroxetina (n=93)	Imipramina (n=95)	Placebo (n=87)	p
Cambio de puntaje HAM-D (IC95%)	-10,7 (-12,3 a -9,1)	-9 (-10,7 a 7,5)	-9,1 (-10,7 a 7,5)	0,20
Proporción de respondedores	66,7% (60/30)	58,5% (55/39)	55,2% (48/39)	0,27

Tabla 2: Numero de eventos adversos reportados.

Eventos adversos	Paroxetina (n=93)			Imipramina (n=95)			Placebo (n=87)		
	CSR*	Keller*	RIAT#	CSR*	Keller*	RIAT#	CSR*	Keller*	RIAT#
Cardiovasculares	7	5	44	60	42	130	12	6	32
Psiquiátricos	-	-	103	-	-	63	-	-	24
Totales	338	265	481	493	340	552	277	207	330

CSR: reporte del ensayo clínico. \*Codificados con ADECS (adverse drug events coding system) o #MedDRA

## Conclusiones

La revisión del estudio 329 no mostró ninguna ventaja de la paroxetina o la imipramina sobre el placebo en términos de eficacia para el tratamiento de la

depresión en adolescentes y se detectaron mayor cantidad de efectos adversos y efectos adversos graves en ambas ramas del estudio.

Fuente de Financiamiento: No refiere.

## Comentario

El 20% de los adolescentes de todo el mundo tienen problemas psiquiátricos, la depresión es la que más contribuye a la carga mundial de morbilidad y el suicidio es una de las tres causas principales de mortalidad entre esta población<sup>2</sup>. Tener información científica clara sobre su tratamiento es de vital importancia para su correcto abordaje. El estudio 329 fue un estudio influyente en la práctica médica y permitió posicionar a la paroxetina como el antidepresivo más vendido en EE.UU. en el año 2001<sup>4</sup>. La iniciativa internacional RIAT<sup>5</sup> propone reanálisis independientes de ensayos clínicos con sesgos potenciales en el diseño o los resultados. En el reanálisis del estudio 329 se ponen en evidencia diferentes sesgos. Principalmente se evidencian sesgos de reporte de la efectividad y daños. Con respecto a la efectividad, el estudio 329 concluye que la paroxetina es efectiva para el tratamiento de la depresión en adolescentes, sustentado en cuatro variables no especificadas en el protocolo e informadas con diferencias estadísticamente significativas.

En el caso de evaluación de daños, en el presente re-análisis se encontraron mayor cantidad de eventos adversos totales y graves, no reportados en el año 2001. Esto fue posible ya que sólo se reportaron los eventos adversos presentes en al menos 5 % de los pacientes, no se registraron todos los eventos adversos presentes en las historias clínicas de los pacientes, no se codificaron todos los eventos, se agruparon por sistemas con un diccionario que dentro de eventos neurológicos incluía a eventos psiquiátricos, y no se describieron eventos adversos de gravedad.

## Conclusión del comentarador

Este estudio pone en evidencia la manipulación de datos en estudios, como en este caso patrocinados por la industria farmacéutica, y la importancia del acceso a los datos primarios de los ensayos clínicos.

Laura Fraguas [ Servicio de Medicina Familiar del Hospital Italiano de Buenos Aires. laura.fraguas@hospitalitaliano.org.ar]

Fraguas L. Reanálisis del estudio 329: ni eficacia ni seguridad de la paroxetina e imipramina para la depresión mayor en adolescentes. Evid Act Pract Ambul. 2016 ;19(3):76. Comentario de: Le Noury J, y col. Restoring Study 329: efficacy and harms of paroxetine and imipramine in treatment of major depression in adolescence. BMJ. 2015;351:h4320. PMID: 26376805.

## Referencias:

1. Keller MB, Ryan ND, Strober M, 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. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, third edition, revised (DSM-III-R). American Psychiatric Association, 1987.
3. UNICEF, La adolescencia una época de oportunidades. EEUU, 2011.
4. <http://study329.org/>
5. Doshi P, Dickersin K, Healy D, Vedula SS, Jefferson T. Restoring invisible and abandoned trials: a call for people to publish the findings. BMJ 2013;346:f2865.

