



Artículo Valorado Críticamente

## **Las alertas sanitarias pueden tener efectos inesperados: antidepresivos y suicidio en niños y adolescentes**

M<sup>a</sup> Jesús Esparza Olcina. C S Barcelona. Móstoles. Madrid (España).

Correo electrónico: mjesparza@pap.es

Pilar Aizpurua Galdeano. ABS 7 La Salut Badalona (España).

Correo electrónico: 19353pag@comb.es

Términos clave en inglés: antidepressive agents; depression; suicide; child; adolescent

Términos clave en español: agentes antidepresivos; depresión; suicidio; niño; adolescente

Fecha de recepción: 1 de agosto de 2008

Fecha de aceptación: 3 de agosto de 2008

Fecha de publicación: 1 de septiembre de 2008

Evid Pediatr. 2008; 4: 52      doi: vol4/2008\_numero\_3/2008\_vol4\_numero3.11.htm

### Cómo citar este artículo

Esparza MJ, Aizpurua P. Las alertas sanitarias pueden tener efectos inesperados: antidepresivos y suicidio en niños y adolescentes. Evid Pediatr. 2008; 4: 52

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\\_3/2008\\_vol4\\_numero3.11.htm](http://www.aepap.org/EvidPediatr/numeros/vol4/2008_numero_3/2008_vol4_numero3.11.htm)  
EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA 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

## Las alertas sanitarias pueden tener efectos inesperados: antidepresivos y suicidio en niños y adolescentes

M<sup>a</sup> Jesús Esparza Olcina. C S Barcelona. Móstoles. Madrid (España). Correo electrónico: mjesparza@pap.es  
Pilar Aizpurua Galdeano. ABS 7 La Salut Badalona (España). Correo electrónico: 19353pag@comb.es

**Referencia bibliográfica:** Katz LY, Kozyrskyj AL, Prior HJ, Enns MW, Cox BJ, Sareen J. Effect of regulatory warnings on antidepressant prescription rates, use of health services and outcomes among children, adolescents and young adults. CMAJ. 2008;178:1005-11.

---

### RESUMEN

**Conclusiones de los autores del estudio:** las alertas sanitarias emitidas por los departamentos de salud o agencias sanitarias pueden producir efectos no previstos o indeseables sobre la atención sanitaria o sobre los resultados clínicos.

**Comentario de los revisores:** tanto pediatras como profesionales en salud mental infanto-juvenil deben realizar el mayor esfuerzo posible para efectuar un correcto diagnóstico de depresión mayor, enfermedad en la que el beneficio del tratamiento farmacológico muy probablemente supera sus posibles perjuicios.

### ABSTRACT

**Authors's conclusions:** health advisories and warnings issued by regulatory bodies may have unintended consequences on the provision of care, delivery of health services and clinical outcomes.

**Reviewer's commentary:** paediatricians and mental health professionals must do the greatest possible effort to make a correct diagnosis of major depression in children and adolescents. The pharmacological treatment of such disease probably exceeds its possible harm.

---

### Resumen estructurado:

**Objetivo:** evaluar los efectos de la alerta sobre los posibles efectos perjudiciales de medicamentos antidepresivos en niños y adolescentes realizada por el Sistema de Salud de Canadá en 2004.

**Diseño:** serie temporal de estudios transversales. Los datos se obtuvieron a partir de cuatro bases de datos de prescripción y asistencia sanitaria.

**Emplazamiento:** estudio de base poblacional realizado en la provincia de Manitoba (Canadá).

**Población de estudio:** niños (5-11 años), adolescentes (12-17 años) y adultos jóvenes (19-24 años) residentes en la provincia de Manitoba (Canadá) y registrados en el Manitoba Health desde el uno de abril de 1995 al 31 de marzo de 2006 (N = 2.920.890). Los adultos jóvenes formaron el grupo de comparación, dado que la alerta no se dirigía a esta población.

**Evaluación del factor de riesgo:** alerta sanitaria emitida por el Sistema de Salud de Canadá en el año 2004 sobre la relación entre el uso de los nuevos antidepresivos (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina [ISRS] y norepinefrina) y el aumento de comportamiento suicida en niños y adolescentes.

**Medición del resultado:** se determinó la prevalencia de la prescripción de antidepresivos (tricíclicos, fluoxetina, otros ISRS y otros antidepresivos), el número de suicidios, el número de visitas médicas por depresión o ansiedad y el número de ingresos hospitalarios por depresión, antes y después de la alerta. Se crearon modelos de las variables de resultado mediante análisis de regresión y se presentaron los resultados como riesgo relativo (RR) e intervalo de confianza del 95% (IC 95%) para el cambio en la pendiente de la tendencia lineal a lo largo

del tiempo.

**Resultados principales:** antes de la alerta, la prescripción de antidepresivos aumentaba de forma progresiva. Después de la alerta su prescripción disminuyó en niños y adolescentes (RR: 0,86; IC 95%: 0,81-0,91). También lo hizo en los adultos jóvenes (RR: 0,90; IC 95%: 0,86-0,93). El uso de fluoxetina, único medicamento con relación beneficio/riesgo favorable según la alerta, aumentó en niños, adolescentes y adultos jóvenes. Las visitas ambulatorias por depresión disminuyeron en niños y adolescentes (RR: 0,90; IC 95%: 0,85-0,96), así como en los jóvenes (RR: 0,91; IC 95%: 0,87-0,96) después de la alerta. Las visitas ambulatorias por ansiedad (población a la que no afectaba la alerta) no disminuyeron en niños y adolescentes, aunque sí lo hizo el uso de ISRS diferentes de la fluoxetina. Después de la alerta aumentó el número de suicidios consumados en niños y adolescentes (RR: 1,25; IC 95%: 1,08-1,44). La tasa anual fue de 0,04 por mil antes de la alerta y de 0,15 después de ella. No hubo un cambio equivalente en los adultos jóvenes ni en los intentos de suicidio. Hubo una gran diferencia entre la población rural del norte y el resto de la provincia. La mayor parte de los suicidios (75-85%) se produjeron entre la población indígena.

**Conclusión:** las alertas sanitarias emitidas por los departamentos de salud o agencias sanitarias pueden producir efectos no previstos o indeseables sobre la atención sanitaria o sobre los resultados clínicos.

**Conflicto de intereses:** Jitender Sareen es portavoz de Wyeth, Astra Zeneca y Bioval. Ningún conflicto de interés declarado por el resto de los autores.

**Fuente de financiación:** beca del Health Sciences Centre Foundation y premios otorgados por Tier II Canada Research Chair y Canadian Institutes for Health Research

New Investigator.

### Comentario crítico:

**Justificación:** los primeros informes sobre relación de ideación y conducta suicida en niños y adolescentes con el tratamiento antidepressivo, los proporcionó el fabricante de la paroxetina a la FDA como fruto de ensayos clínicos no publicados. Esto motivó que la FDA solicitara a los fabricantes de otros ocho ISRS que investigasen este efecto adverso. En junio de 2003 el Comité de Seguridad del Medicamento en Gran Bretaña publicó un aviso alertando de este riesgo asociado al uso de antidepressivos en niños y adolescentes. La FDA lo hizo en 2003 sólo para paroxetina y en 2004 para el resto de ISRS. En 2004 también lo hicieron el Sistema de Salud de Canadá y otras agencias europeas. La propia FDA realizó un metanálisis publicado en 2006<sup>1</sup> concluyendo que los fármacos antidepressivos en los pacientes pediátricos se asocian a un modesto aumento del riesgo de ideación y conducta suicida (suicidality) (RR: 1,95; IC 95%: 1,28-2,98). Otros metanálisis sobre el tema han sido publicados en JAMA (uno de ellos valorado posteriormente por DARE, y traducido en el número anterior de EeP<sup>2</sup> y otro por la Cochrane Library<sup>3</sup> en 2007. Este tema ha motivado cuatro notas informativas de la Agencia Española del Medicamento, la última en 2006<sup>4</sup>.

**Validez o rigor científico:** los estudios transversales en serie no permiten establecer relaciones causales ya que no se pueden controlar los posibles factores de confusión. Sin embargo, este estudio ha utilizado una base de datos poblacional muy grande y muy completa, lo que disminuye el riesgo de sesgo de selección que con frecuencia afecta a los estudios observacionales. La población de estudio incluye zonas rurales aisladas del Canadá con población indígena que en ocasiones vive en reservas. El riesgo en cuanto a suicidio de estos jóvenes es cinco-seis veces mayor que el de los jóvenes canadienses no indígenas<sup>5</sup>. Esto podría afectar a la validez externa de los resultados del estudio. El suicidio completo, por otro lado, es un diagnóstico cuya validez es imposible averiguar, ya que puede haber suicidios que se hayan catalogado como accidentes y viceversa.

**Interés o pertinencia clínica:** la metodología y los resultados son superponibles a los de un estudio realizado en EEUU y Holanda publicado en 2007<sup>6</sup> en el cual encontraron un descenso en las prescripciones de ISRS en menores de 19 años del 22%, un aumento del 49% de los suicidios en Holanda entre 2003 y 2005 y del 14% en EEUU entre 2003 y 2004. Un estudio sobre tendencias de suicidio en Inglaterra y Gales no ha encontrado sin embargo esta relación. Una reducción del 40% de la prescripción de ISRS en menores de 19 años desde 2003 a 2005 no se relacionó con un aumento de suicidios ni ingresos por intentos de suicidio<sup>7</sup>.

**Aplicabilidad en la práctica clínica:** disponemos de informaciones aparentemente contradictorias. Por un lado los antidepressivos en niños y adolescentes

parecen aumentar la ideación y conducta suicidas y, por otro, la disminución de su uso coincide con un aumento de la prevalencia de suicidios en este grupo etario. En este trabajo encuentran, además, una disminución de las consultas médicas por depresión, lo que sugiere una menor demanda por parte de los pacientes probablemente influidos por la alarma social que puede haber ocasionado el aviso. De este modo, depresiones mayores puede que no se estén tratando de forma adecuada, lo cual podría aumentar el riesgo de suicidios. Es por ello importante que tanto pediatras como profesionales en salud mental infanto-juvenil realicen el mayor esfuerzo posible para efectuar un correcto diagnóstico de depresión mayor, enfermedad en la que el beneficio del tratamiento farmacológico muy probablemente supera sus posibles perjuicios.

Las recomendaciones actuales en España, según el último comunicado de la Agencia Española del Medicamento, para el uso de antidepressivos en niños y adolescentes es: la fluoxetina es el único fármaco antidepressivo indicado en niños mayores de ocho años y adolescentes, junto con psicoterapia, en caso de que no respondan a la psicoterapia sola después de cuatro-seis sesiones. Los profesionales sanitarios y los familiares deben vigilar cuidadosamente el comportamiento suicida, particularmente durante el inicio del tratamiento.

### Bibliografía:

- 1.- Hammad TA, Laughren T, Racoosin J. Suicidality in pediatric patients treated with antidepressant drugs. Arch Gen Psychiatry. 2006;63:332-9.
- 2.- Barroso Espadero D. Respuesta clínica y frecuencia de comunicación de casos de ideación suicida o intentos de suicidio en el tratamiento con antidepressivos 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-IV-2008]. Disponible en: <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?View=Full&ID=12007008108>
- 3.- Hetrick S, Merry S, McKenzie J, Sindahl P, Proctor M. Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) para los trastornos depresivos en niños y adolescentes (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
- 4.- Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Madrid. Nota informativa de la Agencia Española del Medicamento. Junio 2006. [fecha de consulta: 30-VIII-2008]. Disponible en: [http://www.agemed.es/actividad/alertas/docs/NL\\_2006-4.pdf](http://www.agemed.es/actividad/alertas/docs/NL_2006-4.pdf)
- 5.- Health Canada. Canada. Acting On What We Know: Preventing Youth Suicide in First Nations. [fecha de consulta: 20-VII-2008]. Disponible en: [http://www.hc-sc.gc.ca/fnih-spnia/pubs/promotion/\\_suicide/prev\\_youth-jeunes/section2\\_1-eng.php](http://www.hc-sc.gc.ca/fnih-spnia/pubs/promotion/_suicide/prev_youth-jeunes/section2_1-eng.php)

6.- Gibbons RD, Brown CH, Hur K, Marcus SM, Bhaumik DK, Herkens JA, et al. Early evidence on the effects of regulators' suicidality warnings on SSRI prescriptions and suicide in children and adolescents. *Am J Psychiatry*. 2007;164:1356-63.

7.- Wheeler BW, Gunnell D, Metcalfe C, Stephens P and Martin RM. The population impact on incidence of suicide and non-fatal self harm of regulatory action against the use of selective serotonin reuptake inhibitors in under 18s in the United Kingdom: ecological study. *BMJ*. 2008; 336:542-5.