



# informe

## Seguridad de antidepresivos en niños y adolescentes

Mejora de la adecuación de la práctica  
asistencial y clínica (MAPAC)



2021

Vol. 2

NÚM. 4

Autores

Marta Gutiérrez

Leire Leache

Luis Carlos Saiz

Juan Erviti

*Los autores declaran no  
tener conflictos de interés  
en relación con el tema  
objeto del informe*

11 enero 2021

### índice

#### Introducción

Uso de antidepresivos en Navarra

#### Objetivo

#### Pregunta de investigación

#### Criterios para la selección de estudios

#### Estrategia de búsqueda y fuentes de evidencia

#### Revisión de la evidencia disponible

Tendencias suicidas  
Intentos de suicidio  
Ideación suicida  
Suicidios  
Tolerabilidad  
Eventos adversos graves  
Conductas autolesivas no suicidas

#### Resumen de la evidencia disponible

#### Conclusiones generales

#### Recomendaciones y propuesta

#### Bibliografía

#### Apéndices

# Seguridad de antidepresivos en niños y adolescentes

## 1. Introducción

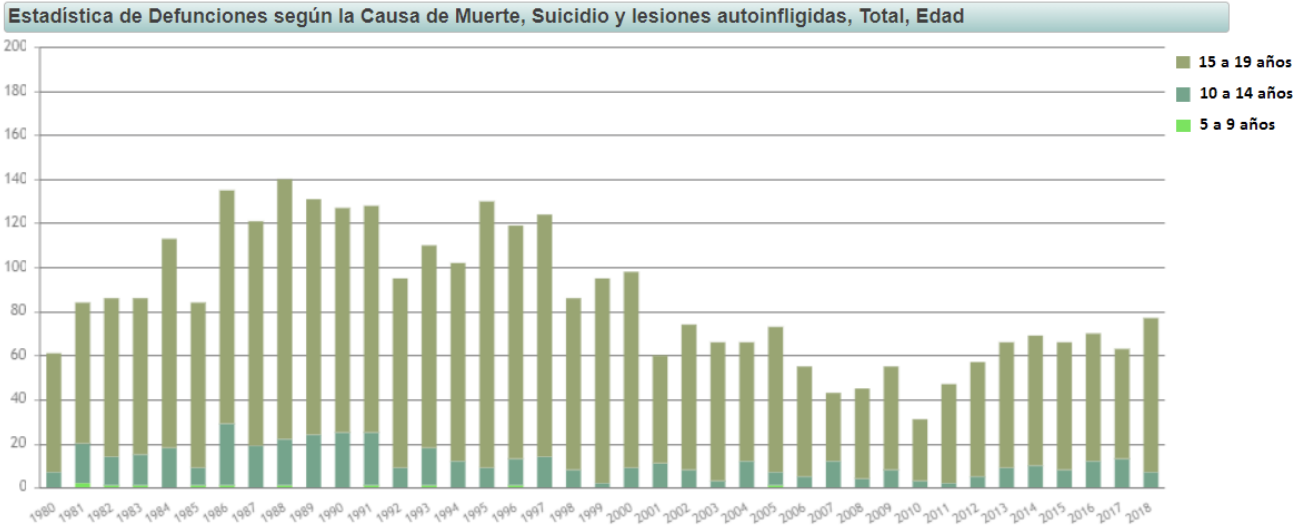
Los primeros signos de alarma respecto al posible aumento de tendencias suicidas en niños y adolescentes al consumir antidepresivos surgieron en 1990,<sup>1</sup> y la preocupación empezó a extenderse a partir de los años 2000.<sup>2</sup> Desde entonces las tendencias suicidas en niños y adolescentes asociadas al uso de antidepresivos han sido el foco de muchos estudios, y varias agencias reguladoras y organizaciones han realizado revisiones al respecto,<sup>3,4</sup> cuyos resultados han llevado a la FDA y otras agencias a emitir mensajes alertando del riesgo del uso de antidepresivos en esta población. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios también comunicó varias alertas al respecto en los años 2004 y 2005.<sup>5-7</sup>

La obtención de evidencia clara y detallada sobre este aspecto entraña ciertas dificultades, por cuestiones como la escasa incidencia de este tipo de eventos adversos y la consiguiente falta de poder estadístico, el sesgo de publicación en los resultados de seguridad (incluyendo la no publicación de estudios y la publicación selectiva de resultados), la escasa transparencia para el acceso a los datos individuales de los ensayos clínicos con medicamentos o la publicación de datos o análisis erróneos por parte de las compañías.<sup>2,8,9</sup>

Pese a las alertas y las importantes sospechas de aumento de riesgo de eventos adversos graves, especialmente los relacionados con tendencias suicidas, el uso de antidepresivos en niños y adolescentes continúa en aumento.<sup>10-13</sup> Aunque la incidencia de suicidios en menores es limitada, se estima que es la segunda o tercera causa de muerte en adolescentes y tiene un gran impacto en la sociedad.<sup>14</sup> En España, según los resultados de la Encuesta Nacional de Salud (ENSE) de 2017, la prevalencia de trastornos como depresión o ansiedad en población infantil (0-14 años) es el 0,6%. Por lo general, la prevalencia de los trastornos de la salud mental infantil estudiados es mayor en varones, excepto en los casos de depresión/ansiedad (0,5% en varones y 0,7% en mujeres).<sup>15</sup> A continuación se muestra la evolución del número de suicidios en España en menores de 20 años.

## GLOSARIO

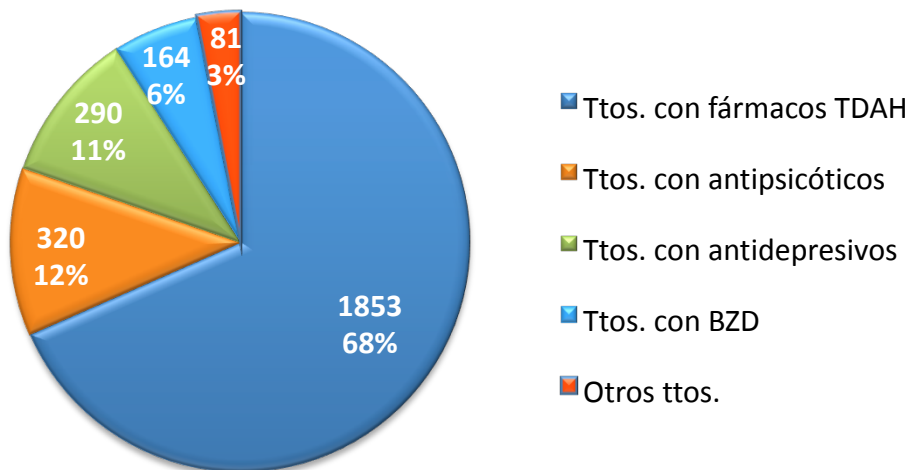
<b>AT</b>	Antidepresivos tricíclicos
<b>C-CASA</b>	Columbia Classification Algorithm for Suicidal Assessment
<b>CSR</b>	Clinical Study Reports
<b>DE</b>	Desviación estándar
<b>ECA</b>	Ensayo clínico aleatorizado
<b>IC95%</b>	Intervalo de confianza 95%
<b>ICr</b>	Intervalo de credibilidad
<b>IRSN</b>	Inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina
<b>ISRS</b>	Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina
<b>NMA</b>	Metanálisis en red (network meta-analysis)
<b>NNH</b>	Número necesario para dañar (number needed to harm)
<b>NSSI</b>	Conductas autolesivas no suicidas (nonsuicidal self-injury)
<b>OR</b>	Odds ratio
<b>RAR</b>	Reducción absoluta del riesgo
<b>RIC</b>	Rango intercuartil
<b>RR</b>	Riesgo relativo
<b>SIQ-JR</b>	Suicidal Ideation Questionnaire-Junior High School Version
<b>TAG</b>	Trastorno de ansiedad generalizado
<b>TCC</b>	Terapia cognitivo-conductual
<b>TDAH</b>	Trastorno de déficit de atención e hiperactividad
<b>TEPT</b>	Trastorno de estrés postraumático
<b>TF</b>	Terapia familiar
<b>TOC</b>	Trastorno obsesivo compulsivo



**Figura 1. Muertes por suicidio y lesiones autoinfligidas en España en menores de 20 años por grupos de edad (1980-2018). Fuente: INE<sup>16</sup>**

### Uso de antidepresivos en Navarra y España

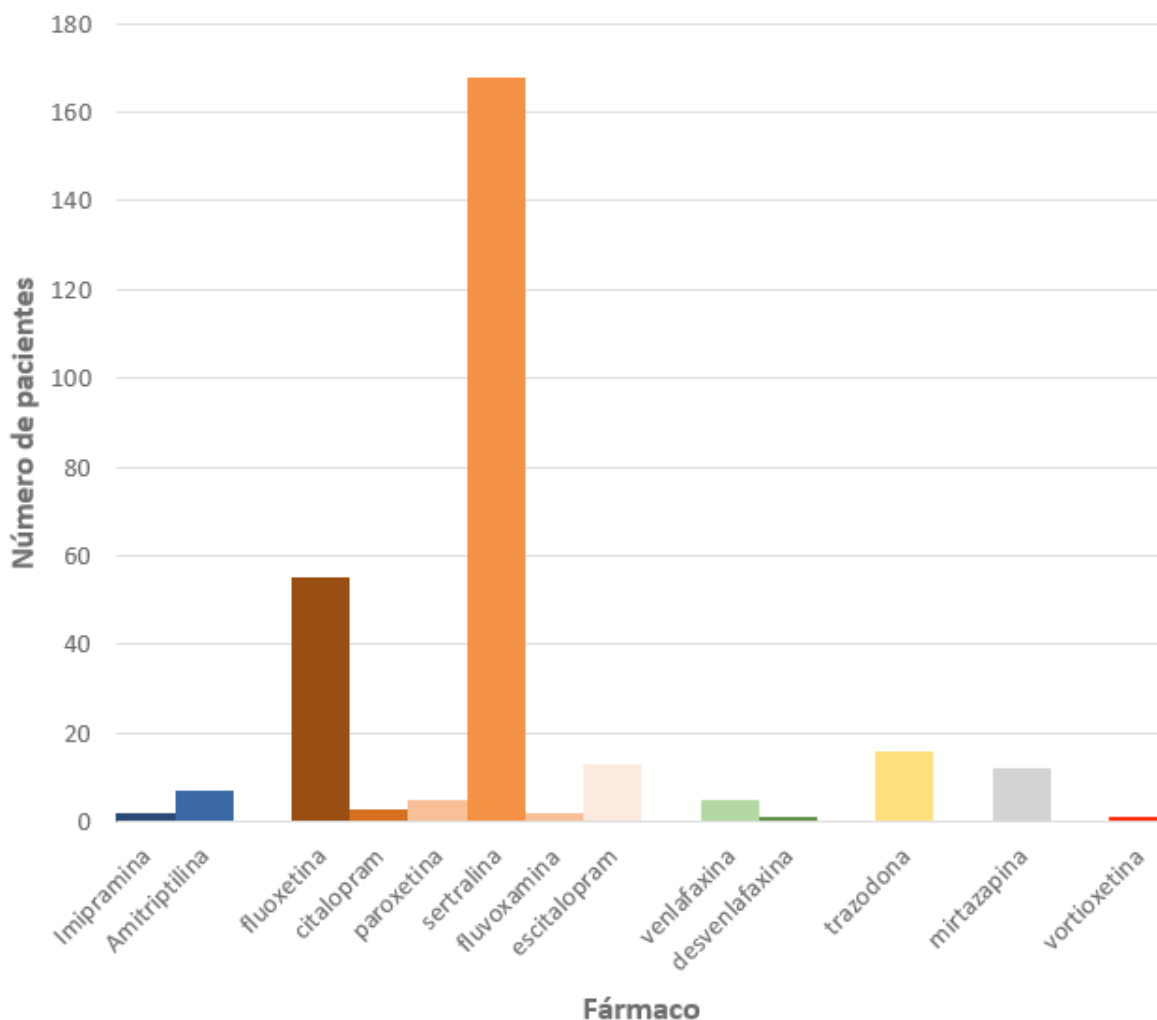
Según datos de 2018, en Navarra el 22% (19.771) de la población entre 5 y 17 años había tenido algún diagnóstico de enfermedad mental. En menores de hasta 17 años había 2.433 pacientes que recibían al menos un tratamiento con psicofármacos (2.708 tratamientos totales), de los que 290 eran antidepresivos (**Figura 2**). Esto supone una prevalencia aproximada de uso de antidepresivos de 0,3% (considerando que la población de 5 a 17 años en Navarra era de 90.000 personas).



**Figura 2. Población Navarra 0-17 años que consume psicofármacos (año 2018). Fuente: BARDENA**

Entre los antidepresivos, destacaba el uso de ISRS (246 tratamientos, 84,8%), seguido de trazodona (16, 5,5%), mirtazapina (12, 4,1%), antidepresivos tricíclicos (9, 3,1%), IRSN (6, 2,1%) y vortioxetina (1, 0,3%). La edad media de los menores en tratamiento con antidepresivos era de 13,2

(DE 3,1) años, la mediana de 14 años (RIC 11-16) y el 60% eran mujeres. Se muestran a continuación los datos del consumo de fármacos antidepresivos por principio activo (**Figura 3**).

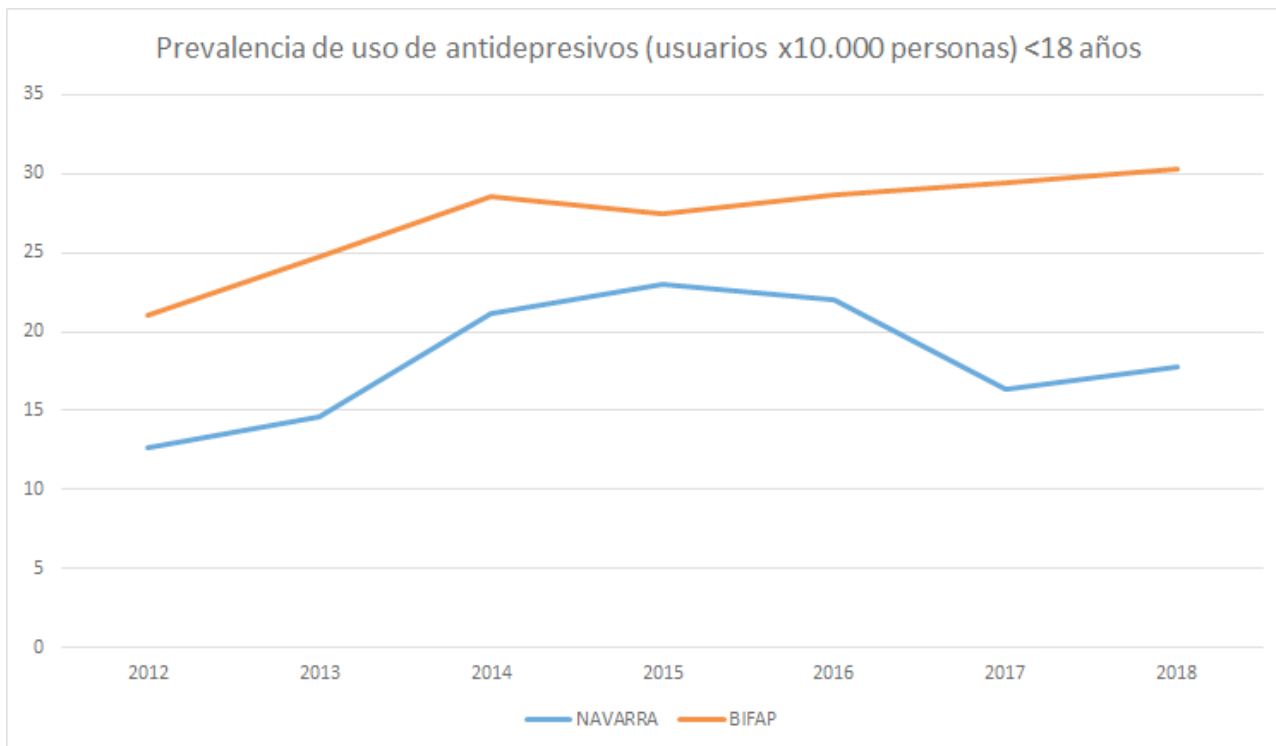


**Figura 3. Consumo de distintos antidepresivos en población navarra 0-17 años durante el año 2018.**

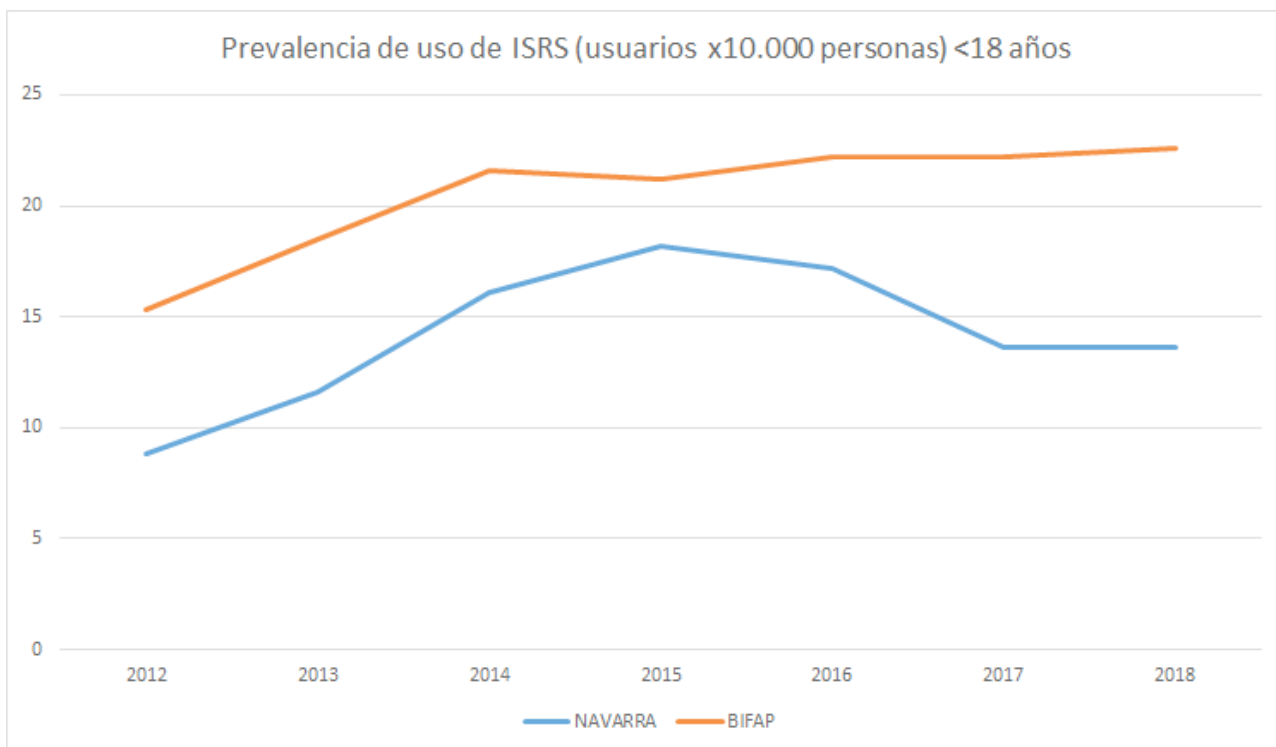
Fuente: BARDENA

Se han obtenido de BIFAP Express (Base de datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria)<sup>17</sup> los datos de prevalencia de uso de antidepresivos en población de 0-17 años tanto en Navarra como en el resto de España (actualmente se nutre de datos de Aragón, Cantabria, Castilla y León, Madrid, Murcia, Asturias, Canarias, y Castilla la Mancha, además de Navarra). El valor de la prevalencia de uso indica el número de pacientes que han estado al menos un día del periodo (anual en este caso) en tratamiento con el fármaco de interés por

cada 10.000 personas de las que se dispone información en BIFAP durante al menos un día del periodo. El valor de la prevalencia de uso de antidepresivos de forma global y de ISRS se ha calculado sumando el dato individual de los distintos fármacos, por lo que no tiene en cuenta posibles tratamientos concomitantes. Se consideran antidepresivos todos los fármacos con ATC N06A (excepto duloxetina y clomipramina, no disponibles actualmente). Se muestran los datos en las **figuras 4 a 7**.



**Figura 4. Prevalencia de uso de antidepresivos en población 0-17 años en Navarra y resto de España<sup>17</sup>**



**Figura 5. Prevalencia de uso de ISRS en población 0-17 años en Navarra y resto de España<sup>17</sup>**

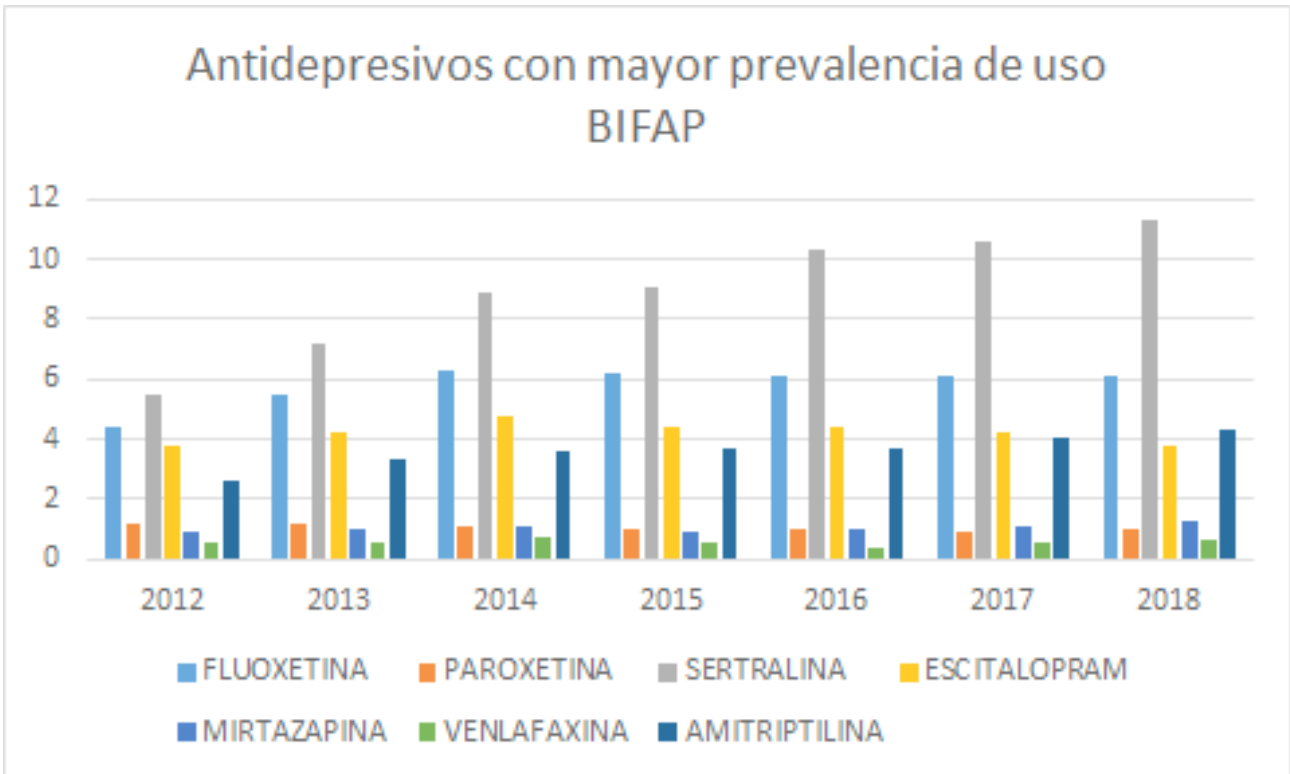


Figura 6. Antidepresivos con mayor prevalencia de uso en población 0-17 años en España<sup>17</sup>

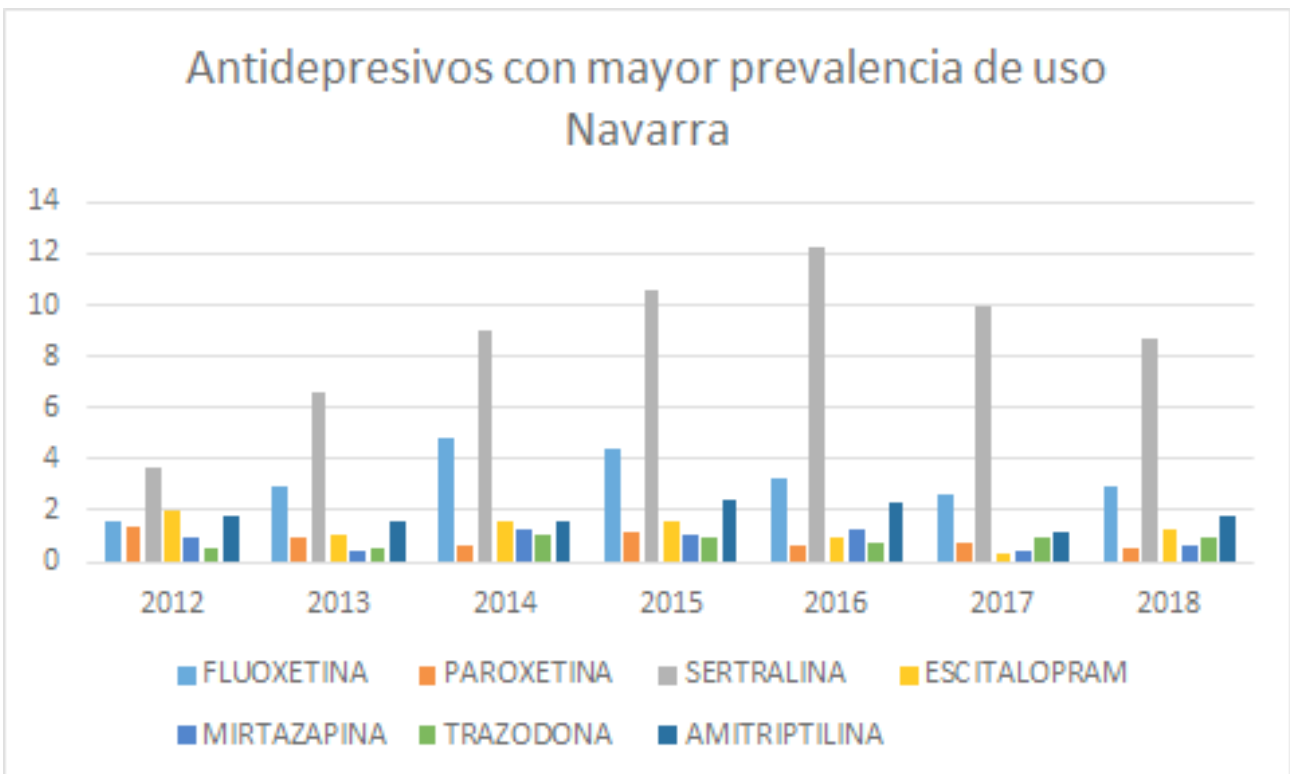


Figura 7. Antidepresivos con mayor prevalencia de uso en población 0-17 años en Navarra<sup>17</sup>



## 2. Objetivo

Analizar la seguridad del uso de antidepresivos en niños y adolescentes en relación al riesgo de tendencias suicidas y otros eventos adversos relevantes.

## 3. Pregunta de investigación

A continuación se detallan los elementos de la pregunta de investigación establecida.

**Tabla 1. Pregunta de investigación:**

Criterios PICO de selección	
<b>P (población)</b>	<p><b>Principal:</b> - Niños hasta 18 años con cualquier diagnóstico</p> <p><b>Subgrupo:</b> distintas patologías con posible indicación/uso de antidepresivos</p>
<b>I (intervención) y C (comparación)</b>	<p>- Antidepresivos de cualquier tipo (± terapias no farmacológicas) vs sin tratamiento farmacológico (± terapias no farmacológicas)</p> <p><b>Subgrupo:</b> grupos farmacológicos de antidepresivos y fármacos concretos</p>
<b>O (outcomes)**</b>	<p><b>Claves</b></p> <p>Suicidios Intento autolítico/conductas suicidas Ideaación suicida Tendencias suicidas* Eventos adversos graves</p>
	<p><b>Importantes</b></p> <p>Conductas autolesivas no suicidas (NSSI) Abandonos por eventos adversos (tolerabilidad)</p>
<p>**suicidality (suicidio+intento autolítico+conducta+ideación) ** Todas las variables se refieren al número o porcentaje de participantes con evento salvo que se indique lo contrario</p>	

## 4. Criterios para la selección de estudios

Se consideraron estudios que incluían el tratamiento con cualquier antidepresivo independientemente del diagnóstico, comparado con placebo, no tratamiento o cualquier tratamiento no farmacológico.

En el caso de estudios que incluyen una población más amplia que la de interés, el estudio se incluyó si la mayoría de los participantes del estudio en cuestión presentaban la condición de interés o si aun siendo la población de interés un porcentaje minoritario del total de participantes del estudio, se proporcionaban datos específicos de dicho subgrupo.

## 5. Estrategia de búsqueda y fuentes de evidencia

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica en noviembre de 2020 en MedLine y The Cochrane Library. Para evaluar la seguridad de los antidepresivos en niños y adolescentes se ha priorizado la existencia de revisiones sistemáticas que incluyeran ensayos clínicos aleatorizados midiendo las variables de interés. En caso de no disponer de las mismas o no cubrir toda la información necesaria, se amplió la búsqueda a ensayos clínicos individuales. Adicionalmente, se identificaron informes de posicionamiento de sociedades científicas y organizaciones sanitarias.

## 6. Revisión de la evidencia disponible

### 6.1 Tendencias suicidas

En 2003 la FDA encargó la realización de una revisión externa de los informes de eventos adversos de ensayos clínicos con antidepresivos en niños y adolescentes. Un panel de expertos en suicidio de la Universidad de Columbia examinó estos informes (de forma ciega a la asignación de tratamientos) utilizando un esquema de codificación de suicidio (C-CASA). En la evaluación de 23 ECA en jóvenes, con acceso a datos tanto publicados como no publicados, sus resultados indicaron un aumento estadísticamente significativo de la probabilidad de tendencias suicidas con antidepresivos en comparación con placebo: Riesgo Relativo (RR) 1,78 (IC95% 1,14-2,77).<sup>18</sup> Basándose en estos hallazgos, la FDA emitió una advertencia ("Black Box warning") en octubre de 2004 (actualizada en 2006), advirtiendo de que "los antidepresivos aumentan el riesgo de ideación y comportamiento suicida en niños y adolescentes en comparación con placebo en estudios a corto plazo sobre el trastorno depresivo mayor y otros trastornos psiquiátricos".<sup>19</sup>

En 2016 se publicó una revisión sistemática y metanálisis centrado en la seguridad de los antidepresivos utilizando los datos de los *clinical study reports (CSR)*.<sup>8</sup> Incluyó información de 70 ensayos clínicos aleatorizados y doble ciego con un total de 18.526 participantes de los que se pudo disponer de las narrativas de eventos adversos o listados de eventos adversos de pacientes individuales. Los CSR disponibles estudiaban diferentes ISRS y IRSN: duloxetina, fluoxetina, paroxetina, sertralina y venlafaxina. Los CSR son resúmenes detallados de los resultados de los ensayos preparados por sus promotores para presentarlos a las autoridades reguladoras a fin de obtener la autorización de comercialización. Los autores de esta revisión argumentaron que a menudo los artículos publicados omiten información esencial sobre los resultados relevantes para el paciente, especialmente en materia de seguridad. Once de los estudios incluidos se llevaron a cabo en 2.184 niños y adolescentes, que supusieron el 12% de los pacientes. Se proporcionaron datos por subgrupos en adultos y niños / adolescentes y se incluyeron todos los eventos tras la aleatorización. No se produjo ningún suicidio ni muerte en los ensayos con niños o adolescentes. Respecto a las tendencias suicidas, en esta revisión se definieron como el conjunto de suicidios, intento de suicidio o comportamiento preparatorio, autolesión intencional e ideación suicida. Encontraron que el riesgo era significativamente mayor en los niños y adolescentes que recibían antidepresivos frente a los que recibían placebo: OR 2,39 (IC95% 1,31-4,33) considerando la proporción de pacientes con eventos, y OR 2,24 (IC95% 1,24-4,04) considerando el número de eventos de tendencias suicidas.

Una meta-revisión realizada por Boaden et al. sobre la eficacia y seguridad de antidepresivos en niños y adolescentes en el tratamiento agudo, publicada en septiembre de 2020, recoge nueve revisiones sistemáticas y metanálisis publicados sobre este tema,<sup>20</sup> centrándose en las variables "tendencias suicidas" y "tolerabilidad" en cuanto a la seguridad. Abarca cualquier tipo de antidepresivo para una amplia variedad de indicaciones, y excluye revisiones sobre tratamientos combinados, centrados en depresión resistente o prevención de recaída o que no hubiesen

incluido en sus búsquedas datos no publicados. Proporcióna los resultados divididos por indicaciones y generalmente por fármacos concretos. La mayoría de las revisiones sistemáticas y metanálisis incluidos fueron calificados como de calidad alta o moderada por el instrumento de evaluación crítica del AMSTAR-2 (una y cinco revisiones, respectivamente). Cabe destacar que la revisión de Dobson et al.<sup>21</sup>, la única que encuentra una disminución del riesgo de tendencias suicidas con un antidepresivo, se clasifica como de calidad críticamente baja. Entre otras cuestiones, esta revisión no incluye datos no publicados, cuestión muy relevante dado que se ha documentado que la publicación selectiva de los ECA y sus resultados lleva a estimaciones inexactas.<sup>22</sup> Las características y resultados principales en las variables tendencias suicidas y tolerabilidad de las revisiones incluidas se resumen en el **Apéndice A**.

Un metanálisis publicado en 2007 por Bridge et al. analiza la eficacia y el riesgo de tendencias suicidas en niños y adolescentes (<19 años) que consumen antidepresivos frente a placebo, para el tratamiento de trastorno depresivo mayor, trastorno obsesivo compulsivo y trastornos de ansiedad-no TOC.<sup>23</sup> Incluye 27 ECA con ISRS y otros antidepresivos de segunda generación, con datos tanto publicados como no publicados. En relación a la seguridad tienen en cuenta como tendencias suicidas la ideación suicida, las acciones preparatorias y los intentos de suicidio. De forma global encontraron un incremento en la diferencia de riesgo de tendencias suicidas incluyendo todos los estudios e indicaciones con los antidepresivos frente a placebo: RR 1,7 (IC95% 1,1-2,7), RAR 0,7% (IC95% 0,1%-1,3%), NNH 143 (IC95% 77-1000). No hallaron diferencias estadísticamente significativas en la diferencia de riesgo de tendencias suicidas al analizar por separado las diferentes indicaciones para el uso de antidepresivos, ni en cada indicación analizando los subgrupos de distintos fármacos por separado, ni tampoco al diferenciar entre niños y adolescentes (<12 y ≥12 años). Tampoco obtuvieron diferencias al analizar cada fármaco por separado en cada una de las indicaciones. Según los criterios de Detsky se consideró que la calidad de la evidencia de los estudios incluidos era generalmente buena.

Una revisión y metanálisis en red publicada en 2020 por Zhou et al. compara la eficacia y seguridad de antidepresivos y psicoterapia para el tratamiento del **trastorno depresivo** en niños y adolescentes.<sup>24</sup> Incluye 71 ECA con datos publicados y no publicados, de los que 37 son ensayos que comparan antidepresivos de todos los tipos frente a placebo. Con los estudios disponibles analizan la eficacia y seguridad de cada fármaco de forma individual, y estudian las tendencias suicidas (ideación y comportamiento suicida) como variable secundaria. Encuentran resultados estadísticamente significativos de un incremento del riesgo con venlafaxina al comparar con placebo: OR 8,31 (ICr95% 1,92-343,17). La confianza en los resultados de este metanálisis para la comparación venlafaxina vs placebo se clasifica como baja, y para el resto de fármacos como baja o muy baja. Al comparar los antidepresivos con terapia cognitivo-conductual (TCC) y con terapia familiar (TF) se vuelve a observar mayor riesgo de tendencias suicidas con venlafaxina [TCC vs VEN, OR 0,10 (ICr95% 0,00-0,50); TF vs VEN, OR 0,12 (ICr95% 0,00-0,78)], sin encontrar diferencias estadísticamente significativas con otros



fármacos. Al comparar la terapia psicodinámica, la terapia interpersonal y la terapia de apoyo frente a antidepresivos no se encuentran diferencias estadísticamente significativas en el riesgo de tendencias suicidas.

Otra revisión Cochrane publicada en 2012 por Hetrick et al., también sobre trastorno depresivo en niños y adolescentes en la que se comparan antidepresivos de nueva generación con placebo, analizó los resultados relacionados con suicidio.<sup>25</sup> Recogió información de 18 ensayos con paroxetina, fluoxetina, sertralina, citalopram, escitalopram, venlafaxina y mirtazapina. Al analizarlos por separado solo encontró diferencias estadísticamente significativas con venlafaxina, que mostró un aumento de este tipo de eventos frente a placebo: OR 12,93 (IC95% 1,71-97,82), 1 estudio, n=367. Al analizarlos conjuntamente también se observó un aumento del riesgo con el uso de antidepresivos frente a placebo: OR 1,58 (IC95% 1,02-2,45), 17 estudios, n=3229; I<sup>2</sup>=21,77%. La calidad de la evidencia se clasificó como baja.

## 6.2 Intentos de suicidio

La revisión de Sharma et al. a partir de CSR considera todos los intentos de suicidio, incluyendo autolesiones intencionadas (por ejemplo, cortes en las muñecas), sobredosis intencionadas y eventos preparatorios. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el riesgo de intentos de suicidio en niños y adolescentes al comparar ISRS o IRSN frente a placebo: OR 1,85 (IC95% 0,90-3,83).

En la revisión de Bridge et al. no se hallaron diferencias estadísticamente significativas en la diferencia de riesgo de intentos de suicidio/acciones preparatorias al analizar las indicaciones para el uso de antidepresivos por separado, ni en cada indicación diferenciando niños y adolescentes (<12 y ≥12 años).<sup>23</sup>

## 6.3 Ideación suicida

La revisión de Sharma et al. obtiene datos de los eventos de ideación suicida de las narrativas y listados de eventos adversos de pacientes individuales registrados en los CSR.<sup>8</sup> A partir de estos datos se puede concluir que el riesgo de ideación suicida es mayor en los niños y adolescentes que tomaban antidepresivos frente a placebo: OR calculado 3,29 (IC95% 1,25-8,62), I<sup>2</sup>=0%.

En la revisión de Bridge et al. no se hallaron diferencias estadísticamente significativas en la diferencia de riesgo de ideación suicida al analizar las indicaciones para el uso de antidepresivos por separado, ni en cada indicación diferenciando niños y adolescentes (<12 y ≥12 años).<sup>23</sup>

En la revisión de Hetrick et al. sobre trastorno depresivo, dos estudios (con fluoxetina y citalopram) proporcionan información sobre la diferencia media en la escala de ideación suicida SIQ-JR, sin encontrar diferencias entre el tratamiento y el placebo: diferencia media 0,7 (IC95% -1,5 a 2,91), I<sup>2</sup>=25,88%.<sup>25</sup>

## 6.4 Suicidios

En las revisiones de la FDA,<sup>18</sup> Sharma et al.<sup>8</sup>, Bridge et al.<sup>23</sup>, Ipser et al.<sup>26</sup> o Hetrick et al.<sup>25</sup> no se halló ningún caso de suicidio entre los participantes en ninguno de los dos

brazos de tratamiento (antidepresivo o placebo).

Dado que no se registraron casos en los ensayos clínicos, se recogió información de estudios observacionales. Una umbrella review (revisión de revisiones) publicada en 2019 por Dragioti et al. reunió revisiones sistemáticas de estudios observacionales (de cohortes y casos-control) que estudiaran la asociación entre antidepresivos y resultados adversos en salud.<sup>27</sup> Solo encontraron una revisión sistemática que analizara esta asociación en niños y adolescentes centrándose en suicidios o intentos de suicidio, concluyendo que era una revisión de alta calidad según los criterios AMSTAR 2, y que sus resultados aportaban una evidencia convincente (clase I), según criterios de credibilidad de la evidencia para estudios observacionales. Dicha revisión se publicó en 2009 por Barbui et al., e incluía 5 estudios observacionales con más de 60.000 pacientes con depresión moderada a grave entre 6 y 19 años, comparando el uso de ISRS frente a la no exposición a antidepresivos.<sup>28</sup> Se encontró que el riesgo de suicidio o intento de suicidio era mayor en los que consumían ISRS (OR 1,92; IC95% 1,51-2,44; I<sup>2</sup>=0%). Teniendo en cuenta solo los suicidios completados se hallaron resultados similares (OR 5,81; IC95% 1,57-21,51).

## 6.5 Tolerabilidad

La revisión de Locher et al., publicada en 2017,<sup>29</sup> que incluye estudios que comparan ISRS y IRSN con placebo en diagnósticos de trastorno depresivo, trastorno de ansiedad, trastorno obsesivo compulsivo y trastorno de estrés postraumático en niños y adolescentes, encontró que el uso de estos antidepresivos tenía mayor riesgo de abandono por eventos adversos que el placebo (RR 1,79; IC95% 1,38-2,32). Analizando los dos grupos farmacológicos por separado, encontró diferencias estadísticamente significativas con los ISRS (RR 1,84; IC95% 1,38-2,44; 27 estudios), pero no con los IRSN (RR 1,56; IC95% 0,83-2,94; 6 estudios).

La meta-revisión de Boaden et al., comentada anteriormente, proporciona datos sobre abandonos por eventos adversos según la indicación de los fármacos en distintas revisiones sistemáticas (**Tabla suplementaria**).<sup>20</sup>

La revisión y metanálisis en red de Zhou et al., comentada anteriormente y que compara los antidepresivos y psicoterapia para el tratamiento del trastorno depresivo en niños y adolescentes, incluye como variable principal la aceptabilidad (abandono por cualquier causa).<sup>24</sup> De los 37 ensayos que comparan antidepresivos frente a placebo, analizando cada fármaco de forma individual, solo encuentran un aumento estadísticamente significativo de los abandonos al comparar la imipramina con placebo: OR 2,51 (IC95% 1,26-6,24). Se clasifica la calidad de la evidencia para esta comparación como moderada, y para el resto de comparaciones de baja o muy baja.

## 6.6 Eventos adversos graves

La revisión sistemática de Locher et al. publicada en 2017 sobre la eficacia y seguridad de ISRS, IRSN y placebo para trastornos psiquiátricos comunes en niños y adolescentes (trastorno depresivo, trastorno de ansiedad, trastorno obsesivo compulsivo y trastorno de estrés postraumático) analiza también el riesgo de eventos adversos graves.<sup>29</sup> Identificó 36 ECAs con 6.778 participantes, 51,4% mu-

jeres y una edad media de 12,9 (DE 5,1) años. Los resultados principales se resumen en el **Apéndice B**. Para el conjunto de indicaciones se encontró un mayor riesgo de eventos adversos graves con ISRS (RR 1,71; IC95% 1,22-2,40), con IRSN (RR 2,10; IC95% 1,19-3,69), o con cualquiera de los dos grupos farmacológicos (RR 1,76; IC95% 1,34-2,32) que con placebo. Los resultados por indicación se resumen en el **Apéndice B**.

### 6.7 Conductas autolesivas no suicidas

No se han encontrado estudios con la comparación de interés que midan esta variable.

**Tabla 2. Riesgos relativos de eventos adversos graves en Locher et al.<sup>29</sup>**

Diagnóstico	Nº de estudios	RR (IC95%)
<b>Trastorno depresivo</b>		
ISRS vs placebo	11	1,72 (1,12-2,63)
IRSN vs placebo	3	4,43 (1,73-11,32)
ISRS/IRSN vs placebo	14	1,99 (1,33-2,97)
<b>Trastorno de ansiedad</b>		
ISRS vs placebo	2	2,22 (0,45-10,87)
IRSN vs placebo	4	1,37 (0,67-2,78)
ISRS/IRSN vs placebo	6	1,48 (0,77-2,83)
<b>Trastorno obsesivo compulsivo</b>		
ISRS vs placebo	3	1,35 (0,47-3,92)
<b>Trastorno de estrés postraumático</b>		
ISRS vs placebo	1	13,90 (0,81-238,36)

IC: intervalo de confianza, ISRS: inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, IRSN: inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina, RR: riesgo relativo.

## 7. Resumen de la evidencia disponible

Los resultados principales se resumen en la **Apéndice B**. No se han reportado suicidios en las revisiones encontradas. Respecto a los intentos autolíticos, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas con el uso de ISRS o IRSN frente a placebo en una revisión para cualquier indicación, ni en otra con antidepresivos de segunda generación específicamente en trastorno depresivo, trastornos de ansiedad y trastorno obsesivo compulsivo.

En cuanto a la **ideación suicida**, una revisión encontró un aumento del riesgo con ISRS o IRSN [OR 3,29 (IC95% 1,25-8,62)] en su uso para cualquier indicación, mientras que en otra no se hallaron diferencias estadísticamente significativas con antidepresivos de segunda generación en trastorno depresivo, trastorno de ansiedad o TOC.

Considerando las **tendencias suicidas** de forma global, dos revisiones encontraron un aumento del riesgo de estos eventos en diferentes indicaciones con ISRS o IRSN [OR 2,39 (IC 95% 1,31-4,33)] y con antidepresivos de segunda generación [RR 1,7 (IC95% 1,1-2,7)]. Para el trastorno depresivo, la revisión más reciente (año 2012) y que incluye un mayor número de estudios (18 estudios) mostró un aumento del riesgo con antidepresivos de nueva generación [OR 1,58 (IC95% 1,02-2,45)]. Tres revisiones diferentes estudiaron cada fármaco individualmente y encontraron un aumento del riesgo de tendencias suicidas solo con venlafaxina. Para el trastorno de ansiedad, la revisión más recientemente publicada (año 2019, 16 estudios) encontró un aumento del riesgo con antidepresivos tricíclicos [Log OR - 25,1 (ICr95% -57,4 a -4,5)], pero no con ISRS ni IRSN. Esta revisión estudió también los fármacos de forma individual, hallando un aumento del riesgo con paroxetina y una disminución con sertralina, aunque cabe destacar que es una revisión de calidad críticamente baja que no incluye estudios o datos no publicados. La única revisión que analiza el TOC tampoco encontró diferencias con antidepresivos de segunda generación.

Respecto a los **eventos adversos graves**, una revisión sistemática publicada en 2017 (36 estudios) encontró un aumento del riesgo al considerar cualquier indicación al estudiar los ISRS o IRSN [RR 1,76 (ICr95% 1,34-2,32)], así como estos dos grupos farmacológicos por separado. Encontró diferencias similares al analizar estos mismos fármacos en trastorno depresivo, pero no en trastornos de ansiedad, TOC o trastorno de estrés posttraumático.

En cuanto a la **tolerabilidad**, una revisión publicada en 2017 mostró un aumento del riesgo para cualquier indicación con el uso de ISRS o IRSN [RR 1,79 (ICr95% 1,38-2,32)] y con el uso de ISRS específicamente, aunque no con los IRSN. En trastorno depresivo, la misma revisión vuelve a encontrar un aumento del riesgo con ISRS/IRSN y con IRSN específicamente, aunque no con ISRS. Una revisión analiza cada fármaco individualmente en trastorno depresivo y encuentra un aumento del riesgo con duloxetina, venlafaxina e imipramina. Otra revisión publicada en 2020 analizó los fármacos de forma individual para la variable abandono por cualquier causa, no exactamente equiparable a la tolerabilidad, y encontró un aumento del riesgo solo con imipramina. Para los trastornos de

ansiedad, una revisión halló un aumento del riesgo con ISRS, pero no con IRSN ni antidepresivos tricíclicos. Tampoco halló diferencias estadísticamente significativas al estudiar cada fármaco de forma individual. Otra revisión en esta misma indicación mostró un aumento del riesgo con los ISRS, pero con IRSN o ISRS e IRSN conjuntamente. Una tercera revisión en trastornos de ansiedad halló un aumento del riesgo para antidepresivos en general, y específicamente para sertralina y fluoxetina al analizar los fármacos de forma individual. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en una revisión sobre TDAH ni en otra que analizó el trastorno por estrés posttraumático, pero sí al analizar los ISRS en TOC.

No se han encontrado revisiones o estudios que analicen las **conductas autolesivas no suicidas** como variable de resultado.

Se han realizado diferentes estudios ecológicos que han intentado analizar si la introducción de los antidepresivos en el mercado y la generalización de su uso, o su disminución tras las alertas emitidas, llevaba a modificaciones de las tasas de suicidio en la población. En este informe no se ha profundizado en este tipo de estudios ya que se trata de una evidencia de menor calidad. Algunos estudios ecológicos rechazan esta hipótesis, mientras que otros han sugerido que el aumento de la prescripción de antidepresivos se asoció a la disminución de las tasas de suicidio, o que la disminución de las prescripciones se asoció a un aumento de suicidios. Sin embargo, se ha destacado que estos estudios tienen importantes limitaciones.<sup>30</sup> Por ejemplo, suelen abarcar periodos cortos (en lugar de analizar cuándo empezaron a prescribirse ampliamente los medicamentos). Esto oculta situaciones en las que la tasa de suicidios ya estaba disminuyendo sustancialmente antes de que los medicamentos comenzaran a utilizarse. También han recibido importantes críticas por problemas metodológicos y de interpretación estudios que han atribuido la disminución de prescripciones de antidepresivos tras la alerta de la FDA en 2004 al aumento de suicidios en niños y adolescentes<sup>30,31</sup>, como el de Gibbons et al. publicado en 2007 con datos de EEUU y Países Bajos.<sup>32</sup> Dada la gran cantidad de factores confusores que pueden influir en las tasas de suicidio y las limitaciones de los estudios ecológicos, no se considera que se obtenga una información fiable de estos estudios respecto a la seguridad de antidepresivos en niños y adolescentes.<sup>31,33</sup>

La guía NICE sobre depresión en niños y jóvenes establece lo siguiente:<sup>34</sup>

*El niño o joven al que se le prescriba un antidepresivo debe ser vigilado de cerca por el médico que lo prescribe y por el profesional de la salud que aplica la terapia psicológica, para detectar la aparición de conductas suicidas, daños autoinfligidos u hostilidad, especialmente al comienzo del tratamiento. A menos que se considere que la medicación debe iniciarse de inmediato, los síntomas que puedan interpretarse posteriormente como efectos secundarios deben vigilarse durante 7 días antes de su prescripción. Una vez iniciada la medicación, se debe informar al paciente y a sus padres o cuidadores de que, si hay algún signo de nuevos síntomas de este tipo, se debe contactar urgentemente con el médico prescriptor.*

También menciona que *no se debe ofrecer tratamiento con*

*antidepresivos a niños o jóvenes con depresión moderada o grave, excepto en combinación con una terapia psicológica concurrente. Si se va a recetar un antidepresivo, sólo debe hacerse tras la evaluación y el diagnóstico de un psiquiatra para niños y adolescentes.*

La guía sobre trastornos de ansiedad en niños y adolescentes de la *American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*<sup>35</sup> recomienda que se ofrezca terapia cognitivo conductual (1B) o ISRS (1B), solos o preferentemente combinados (2C), y sugiere que se podrían ofrecer IRSN (2C) a los pacientes de 6 a 18 años con ansiedad social, ansiedad generalizada, ansiedad de separación o trastorno de pánico [1: recomendación, 2: sugerencia; A: calidad de la evidencia alta; B: calidad de la evidencia moderada; C: calidad de la evidencia baja]. Concluye que la escasez de datos impidió la evaluación de los eventos adversos relacionados con la ideación o el comportamiento suicida, basándose en revisiones analizadas en este informe.<sup>21,29</sup>

La **fluoxetina** es el único fármaco aprobado para el uso en niños y adolescentes en trastorno depresivo. La ficha técnica establece que está indicado en niños (>8 años) y adolescentes *para episodios depresivos de moderados a graves, si no hay respuesta a la terapia psicológica después de 4-6 sesiones. El tratamiento antidepresivo debe ofrecerse a los niños o jóvenes con depresión moderada o grave solo en combinación con una terapia psicológica concurrente. También aclara que los comportamientos suicidas (intentos de suicidio e ideas de suicidio) y la hostilidad (predominantemente agresión, comportamiento de confrontación e irritación) fueron observados con más frecuencia en ensayos clínicos con niños y adolescentes tratados con antidepresivos frente a aquellos tratados con placebo. La fluoxetina solo se deberá utilizar en niños y adolescentes de 8 a 18 años para el tratamiento de episodios depresivos de moderados a graves y no deberá ser usado en otras indicaciones en este grupo de edad. No obstante, si se adoptase la decisión de efectuar el tratamiento, en base a la necesidad clínica, deberá supervisarse cuidadosamente en el paciente la aparición de síntomas de suicidio.*

La ficha técnica de la **sertralina** especifica lo siguiente: *La sertralina no debe utilizarse en el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años, excepto en los pacientes de 6 a 17 años con trastorno obsesivo compulsivo. Los comportamientos relacionados con el suicidio (intentos e ideas de suicidio) y la hostilidad (mayoritariamente agresión, comportamientos opositoristas e ira) fueron observados con mayor frecuencia en ensayos clínicos en niños y adolescentes tratados con antidepresivos frente a aquellos tratados con placebo. No obstante, si por una necesidad clínica se decidiese iniciar el tratamiento, el paciente debe ser cuidadosamente monitorizado para detectar la aparición de síntomas de suicidio.*

El resto de antidepresivos no están autorizados para su uso en niños y adolescentes, por falta de evidencia en esta población o por motivos de seguridad relacionados sobre todo con las tendencias suicidas. A pesar de ello es frecuente el uso de distintos antidepresivos fuera de las indicaciones autorizadas.

## 8. Conclusiones generales

- De forma global se encuentra que los antidepresivos podrían aumentar el riesgo de tendencias suicidas, existiendo evidencia especialmente en antidepresivos de nueva generación, pero no descartándose para otros grupos farmacológicos. Este aumento se debe especialmente al aumento de ideación suicida, no habiéndose encontrado casos de suicidios ni diferencias estadísticamente significativas en los intentos autolíticos en los ensayos clínicos, aunque los estudios observacionales indican también un aumento del riesgo de estos eventos. También se encuentran diferencias específicamente para el trastorno depresivo y el trastorno de ansiedad, indicaciones en las que existen más estudios. La venlafaxina parece ser el fármaco con un mayor riesgo de tendencias suicidas. No existen evidencias suficientes de que ningún fármaco reduzca el riesgo de tendencias suicidas.
- También existe amplia evidencia de que los antidepresivos aumentan el riesgo de eventos adversos graves y abandonos por eventos adversos en cualquier indicación, especialmente para ISRS/IRSN, en comparación con placebo. Estos datos parecen confirmarse al analizar específicamente los tratamientos en trastorno depresivo (para tolerabilidad especialmente duloxetina, venlafaxina e imipramina) y trastornos de ansiedad (para tolerabilidad especialmente sertralina y fluoxetina). No se han encontrado datos para analizar las conductas autolíticas o suicidas.
- El escaso tamaño de muestra de muchos de los estudios y la baja frecuencia de eventos, especialmente en suicidios e intentos autolíticos, condiciona en ocasiones la falta de poder estadístico para encontrar las posibles diferencias en algunas variables. Por este motivo, al desagregar los datos por grupos farmacológicos, indicaciones o grupos de edad se pierde a menudo la significación estadística que se observa claramente al analizar los datos agregados.
- Cabe destacar para varias de las variables estudiadas la evidencia de una asociación especialmente fuerte entre el uso de antidepresivos y los eventos de seguridad estudiados, con OR superiores a 2,5 en ciertas ocasiones.
- En los estudios disponibles se analiza la seguridad cuando se inicia el tratamiento, y son en general estudios de corta duración (4-12 semanas), por lo que las conclusiones son aplicables al periodo inicial de tratamiento antidepresivo.
- Otras cuestiones como el sesgo de publicación en los resultados de seguridad (incluyendo la no publicación de estudios y la publicación selectiva de resultados), la escasa transparencia para el acceso a los datos individuales de los ensayos clínicos con medicamentos o la publicación de datos o análisis erróneos por parte de las compañías, supone una limitación para la obtención de evidencia clara y detallada sobre la seguridad de los antidepresivos en esta población.

## 9. Recomendaciones y propuesta

Se implantarán medidas para señalar los problemas de seguridad del uso de antidepresivos en niños y adolescentes mediante la introducción de alertas en los sistemas de ayuda a la prescripción.

## 10. Bibliografía

- Teicher MH, Glod C, Cole JO. Emergence of intense suicidal preoccupation during fluoxetine treatment. *Am J Psychiatry*. 1990;147:207-10. doi:10.1176/ajp.147.2.207
- Whittington CJ, Kendall T, Fonagy P, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors in childhood depression: Systematic review of published versus unpublished data. *Lancet*. 2004;363:1341-5. doi:10.1016/S0140-6736(04)16043-1
- Leslie LK, Newman TB, Chesney PJ, et al. The food and drug administration's deliberations on antidepressant use in pediatric patients. *Pediatrics*. 2005;116:195-204. doi:10.1542/peds.2005-0074
- MHRA. Report of the CSM Expert Working Group on the Safety of Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Antidepressants. <https://www.psych.ox.ac.uk/publications/474047>.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Nota informativa. Uso de medicamentos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina en el tratamiento de trastornos depresivos en niños y adolescentes. Ref: 2004/06. [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2004/NI\\_2004-06\\_serotonina\\_ISRS.htm](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2004/NI_2004-06_serotonina_ISRS.htm)
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Nota informativa. Uso de medicamentos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) en el tratamiento de trastornos depresivos en niños y adolescentes. Ref: 2004/14. [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2004/NI\\_2004-14\\_serotonina\\_ISRS.htm](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2004/NI_2004-14_serotonina_ISRS.htm)
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Nota informativa. Uso de medicamentos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y otros antidepresivos en niños y adolescentes. Ref: 2005/09. [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2005/NI\\_2005-09\\_ISRS\\_antidepresivos.htm](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2005/NI_2005-09_ISRS_antidepresivos.htm)
- Sharma A, Guski LS, Freund N, et al. Suicidality and aggression during antidepressant treatment: Systematic review and meta-analyses based on clinical study reports. *BMJ*. 2016;352:i65. doi:10.1136/bmj.i65
- Le Noury J, Nardo JM, Healy D, et al. Restoring Study 329: Efficacy and harms of paroxetine and imipramine in treatment of major depression in adolescence. *BMJ*. 2015;351:h4320. doi:10.1136/bmj.h4320
- Jack RH, Hollis C, Coupland C, et al. Incidence and prevalence of primary care antidepressant prescribing in children and young people in England, 1998–2017: A population-based cohort study. Hellner C, ed. *PLOS Med*. 2020;17:e1003215. doi:10.1371/journal.pmed.1003215
- Schröder C, Dörks M, Kollhorst B, et al. Outpatient antidepressant drug use in children and adolescents in Germany between 2004 and 2011. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2017;26:170-9. doi:10.1002/pds.4138
- Revet A, Montastruc F, Raynaud JP, et al. Trends and Patterns of Antidepressant Use in French Children and Adolescents From 2009 to 2016. *J Clin Psychopharmacol*. 2018;38:327-35. doi:10.1097/JCP.0000000000000891
- Bachmann CJ, Aagaard L, Burcu M, et al. Trends and patterns of antidepressant use in children and adolescents from five western countries, 2005–2012. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2016;26:411-9. doi:10.1016/j.euroneuro.2016.02.001
- Thapar A, Collishaw S, Pine DS, et al. Depression in adolescence. *Lancet*. 2012;379:1056-67. doi:10.1016/S0140-6736(11)60871-4
- Encuesta Nacional de Salud ENSE, España 2017. Serie informes monográficos. #1 - SALUD MENTAL. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuesta2017.htm>
- Instituto Nacional de Estadística (INE). Causa de muerte. Disponible en: <https://www.ine.es/jaxiT3/Tabla.htm?t=7947>.
- Base de datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria (BIFAP). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). <http://www.bifap.org/>
- Hammad TA. Relationship between psychotropic drugs and pediatric suicidality. Silver Spring, MD: Food and Drug Administration (FDA). 2004. <https://www.dropbox.com/s/gto5w4qcmk9hic/2004%20FDA%20Hammad.pdf?dl=0>
- Food and Drug Administration (FDA). Suicidality and antidepressant drugs (2006). <https://www.fda.gov/media/77404/download>
- Boaden K, Tomlinson A, Cortese S, et al. Antidepressants in Children and Adolescents: Meta-Review of Efficacy, Tolerability and Suicidality in Acute Treat-

- ment. *Front Psychiatry*. 2020;11:717. doi:10.3389/fpsyt.2020.00717
21. Dobson ET, Bloch MH, Strawn JR. Efficacy and tolerability of pharmacotherapy for pediatric anxiety disorders: A network meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. 2019;80:17r12064. doi:10.4088/JCP.17r12064
  22. Furukawa TA, Cipriani A, Atkinson LZ, et al. Placebo response rates in antidepressant trials: a systematic review of published and unpublished double-blind randomised controlled studies. *Lancet Psychiatry*. 2016;3:1059-66. doi: 10.1016/S2215-0366(16)30307-8
  23. Bridge JA, Iyengar S, Salary CB, et al. Clinical response and risk for reported suicidal ideation and suicide attempts in pediatric antidepressant treatment: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Med Assoc*. 2007;297:1683-96. doi:10.1001/jama.297.15.1683
  24. Zhou X, Teng T, Zhang Y, et al. Comparative efficacy and acceptability of antidepressants, psychotherapies, and their combination for acute treatment of children and adolescents with depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet Psychiatry*. 2020;7:581-601. doi:10.1016/S2215-0366(20)30137-1
  25. Hetrick SE, McKenzie JE, Cox GR, et al. Newer generation antidepressants for depressive disorders in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;11:CD004851. doi:10.1002/14651858.cd004851.pub3
  26. Ipser JC, Stein DJ, Hawkrigde S, et al. Pharmacotherapy for anxiety disorders in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;3:CD005170. doi:10.1002/14651858.CD005170.pub2
  27. Dragioti E, Solmi M, Favaro A, et al. Association of Antidepressant Use with Adverse Health Outcomes: A Systematic Umbrella Review. *JAMA Psychiatry*. 2019;76:1241-1255. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2019.2859
  28. Barbui C, Esposito E, Cipriani A. Selective serotonin reuptake inhibitors and risk of suicide: A systematic review of observational studies. *Can Med Assoc J*. 2009;180:291-7. doi:10.1503/cmaj.081514
  29. Locher C, Koechlin H, Zion SR, et al. Efficacy and safety of selective serotonin reuptake inhibitors, serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors, and placebo for common psychiatric disorders among children and adolescents: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2017;74:1011-20. doi:10.1001/jamapsychiatry.2017.2432
  30. Timimi S. *Insane Medicine*, Chapter 5. The manufacture of childhood depression (Part 2). Mad in America. Available at: <https://www.madinamerica.com/2020/12/insane-medicine-chapter-5-part-2/>
  31. Spielmans GI, Spence-Sing T, Parry P. Duty to Warn: Antidepressant Black Box Suicidality Warning Is Empirically Justified. *Front Psychiatry*. 2020;11:18. doi: 10.3389/fpsyt.2020.00018
  32. Gibbons RD, Brown CH, Hur K, 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. doi: 10.1176/appi.ajp.2007.07030454
  33. Amendola S, Plöderl M, Hengartner MP. Did the introduction and increased prescribing of antidepressants lead to changes in long-term trends of suicide rates? *Eur J Public Health*. 2021;31:291-297. doi: 10.1093/eurpub/ckaa204
  34. Depression in children and young people: identification and management. NICE guideline. Published: 25 June 2019. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng134>
  35. Walter HJ, Bukstein OG, Abright AR, et al. Clinical Practice Guideline for the Assessment and Treatment of Children and Adolescents With Anxiety Disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2020;59:1107-1124. doi:10.1016/j.jaac.2020.05.005
  36. Cortese S, Adamo N, Del Giovane C, et al. Comparative efficacy and tolerability of medications for attention-deficit hyperactivity disorder in children, adolescents, and adults: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2018;5:727-738. doi: 10.1016/S2215-0366(18)30269-4
  37. Otasowie J, Castells X, Ehimare UP, et al. Tricyclic antidepressants for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(9):CD006997. doi: 10.1002/14651858.CD006997.pub2
  38. Hurwitz R, Blackmore R, Hazell P, et al. Tricyclic antidepressants for autism spectrum disorders (ASD) in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(3):CD008372. doi: 10.1002/14651858.CD008372.pub2.
  39. Williams K, Wheeler DM, Silove N, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for autism spectrum disorders (ASD). *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(8):CD004677. doi: 10.1002/14651858.CD004677.pub2
  40. Cipriani A, Zhou X, Del Giovane C, et al. Comparative efficacy and tolerability of antidepressants for major depressive disorder in children and adolescents: a network meta-analysis. *Lancet*. 2016;388:881-90. doi:10.1016/S0140-6736(16)30385-3
  41. Sureshkumar P, Bower W, Craig JC, et al. Treatment of daytime urinary incontinence in children: A systematic review of randomized controlled trials. *J Urol*. 2003;170(1):196-200; discussion 200. doi: 10.1097/01.ju.0000072341.34333.43



## 11. Apéndices

### Apéndice A. Características y resultados principales de las revisiones recogidas en Boaden et al. 2020<sup>20</sup>

Revisión	Intervención	Comparador	Estudios de interés incluidos y población	Tendencias suicidas	Tolerabilidad (abandonos por eventos adversos)
<b>Trastornos de ansiedad</b>					
<b>Dobson et al. 2019</b> (NMA) <sup>21</sup> Farmacoterapia para trastornos de ansiedad pediátricos (incluye fobia escolar, trastorno de ansiedad por separación, mutismo selectivo, ansiedad social y TAG)	ISRS, IRSN, AT	Placebo	16 estudios con antidepresivos 1.847 niños y adolescentes (6-17 años) con diferentes trastornos de ansiedad	(Log OR negativo: a favor de placebo) <b>ISRS Log OR:</b> -1,0; IC95% -4,7 a 2,2 <b>IRSN Log OR:</b> -0,6; IC95% -2,8 a 1,2 <b>AT Log OR:</b> -25,1; IC95% -57,4 a -4,5  <b>Fluvoxamina:</b> Sin datos <b>Fluoxetina:</b> Sin datos <b>Paroxetina:</b> Log OR -20,0; IC95% -60,4 a -1,7 <b>Sertralina:</b> Log OR 19,8; IC95% 0,7 a 61,7 <b>Duloxetina:</b> Log OR -0,2; IC95% -2,8 a 2,5 <b>Venlafaxina:</b> Log OR -1,4; IC95% -5,2 a 1,4 <b>Clomipramina:</b> Sin datos <b>Imipramina:</b> Log OR -17,3; IC95% -54,8 a 0,1	(Log OR negativo: a favor de placebo) <b>ISRS Log OR:</b> -1,8; 95% ICr-3,4 a -0,4 <b>IRSN Log OR:</b> 0,4; 95% ICr-0,9 a 1,7 <b>AT Log OR:</b> -0,8; 95% ICr-5,0 a 3,3  <b>Fluvoxamina:</b> Log OR -2,1; IC95% -7,0 a 2,4 <b>Fluoxetina:</b> Log OR -2,5; IC95% -7,9 a 1,8 <b>Paroxetina:</b> Log OR -1,7; IC95% -6,0 a 2,5 <b>Sertralina:</b> Log OR -1,7; IC95% -6,6 a 2,8 <b>Duloxetina:</b> Log OR -0,2; IC95% -4,3 a 3,9 <b>Venlafaxina:</b> Log OR 0,8; IC95% -2,1 a 3,8 <b>Clomipramina:</b> Log OR -1,5; IC95% -6,8 a 3,3 <b>Imipramina:</b> Log OR -16,6; IC95% -83,7 a 37,5
<b>Ipser et al. 2009</b> <sup>26</sup> Farmacoterapia para trastornos de ansiedad en niños y adolescentes (incluye trastornos de ansiedad asociados con la infancia/adolescencia y trastornos de ansiedad tradicionalmente considerados de adultos, como trastorno de pánico con o sin agorafobia, TAG, fobia social, TOC, fobia específica y trastornos de estrés postraumático y agudo).	ISRS, IRSN, AT	Placebo	20 estudios con antidepresivos 1.997 niños y adolescentes en 12 estudios con datos de tolerabilidad	-Un paciente con TOC tuvo que dejar de el tratamiento con fluoxetina tras la aparición de ideación suicida -El tratamiento con paroxetina de 10-16 semanas resultó en la aparición de la ideación suicida para 5 participantes en dos estudios. -Se observó ideación en 4 pacientes en un ensayo de 8 semanas de venlafaxina, y en 3 pacientes en un ensayo de 16 semanas de el mismo agente (marzo de 2007) -No se registraron casos de suicidio completo en ninguno de los ECA.	<b>Fluoxetina:</b> RR 3,42 (IC95% 3,14-10,25); I <sup>2</sup> =0%; 3 ECA, n=305 <b>Fluvoxamina:</b> RR 5,27 (IC95% 0,90-30,76); I <sup>2</sup> =0%; 2 ECA, n=248 <b>Paroxetina:</b> RR 4,28 (IC95% 0,94-19,51); I <sup>2</sup> =NA; 1 ECA, n=322 <b>Sertralina:</b> RR 2,60 (IC95% 1,10-6,15); I <sup>2</sup> =0%; 3 ECA, n=452 <b>Clomipramina:</b> RR 2,81 (IC95% 0,12-66,40); I <sup>2</sup> =NA; 1 ECA, n=60 <b>Venlafaxina:</b> RR 0,82 (IC95% 0,41-1,63); I <sup>2</sup> =0%; 2 ECA, n=610 <b>Global:</b> RR 1,91 (IC95% 1,2-3,05); I <sup>2</sup> =6,92%; 12 ECA, n=1.997
<b>Locher et al. 2017</b> <sup>29</sup> ISRS, IRSN y placebo para trastornos psiquiátricos comunes en niños y adolescentes (para esta indicación incluye trastornos de ansiedad según DSM-III, DSM-III-R y DSM-IV-TR)	ISRS, IRSN	Placebo	10 estudios en esta indicación		<b>ISRS:</b> RR 3,45 (IC95% 1,34-8,86); 5 ECA <b>IRSN:</b> RR 0,78 (IC95% 0,39-1,56); 3 ECA <b>ISRS/IRSN:</b> RR 1,38 (IC95% 0,73-2,60); 8 ECA
<b>TDAH</b>					
<b>Cortese et al. 2018</b> (NMA) <sup>36</sup> Farmacoterapia para niños, adolescentes y adultos con TDAH	bupropion	Placebo	1 estudio con antidepresivos vs sin tratamiento farmacológico en niños o adolescentes (solo bupropion)		OR 1,51 (IC95% 0,17-13,27); calidad de la evidencia muy baja
<b>Otasowie et al. 2014</b> <sup>37</sup> AT para TDAH en niños y adolescentes	AT	Placebo	6 estudios, 616 participantes (6-17 años), 90% varones	Sin datos sobre esta variable	Sin datos sobre esta variable
<b>Trastornos del espectro autista</b>					
<b>Hurwitz et al. 2012</b> <sup>38</sup> AT para trastornos del espectro autista en niños y adolescentes	AT	Placebo	3 estudios, 42 participantes	Sin datos sobre esta variable	Sin datos sobre esta variable
<b>Williams 2013</b> <sup>39</sup> ISRS para trastornos del espectro autista, tanto en niños como en adultos	ISRS	Placebo	5 estudios con <18 años 193 niños y adolescentes (3-17 años)	No encuentra diferencias significativas entre fluoxetina y el grupo control en la subescala de suicidio de la Overt Aggression Scale (OAS) (no aporta datos)	Citalopram fue peor tolerado que placebo (p=0,03), no se encontraron diferencias significativas en la frecuencia o gravedad de eventos adversos entre fluoxetina y placebo.



Revisión	Intervención	Comparador	Estudios de interés incluidos y población	Tendencias suicidas	Tolerabilidad (abandonos por eventos adversos)
<b>Trastorno depresivo</b>					
<b>Cipriani et al. 2016</b> (NMA) <sup>40</sup> Antidepresivos para trastorno depresivo mayor en niños y adolescentes	Cualquier antidepresivo	Placebo	30 estudios con comparador placebo 5260 niños y adolescentes (9-18 años)	<b>Comportamiento o ideación suicida (placebo vs antidepresivo)</b> <b>Fluoxetina:</b> OR 0,90; IC95% 0,49-1,49; 7 ECA; n=1035 <b>Desipramina:</b> Sin datos <b>Duloxetina:</b> OR 1,07; IC95% 0,51-2,0; 2 ECA; n=566 <b>Venlafaxina:</b> OR 0,13; IC95% 0,00-0,55; 2 ECA; n=367 <b>Mirtazapina:</b> Sin datos <b>Sertralina:</b> OR 0,57; IC95% 0,06-2,05; 2 ECA; n=376 <b>Citalopram:</b> OR 0,89; IC95% 0,22-2,53; 2 ECA; n=422 <b>Escitalopram:</b> OR 1,08; IC95% 0,33-2,57; 2 ECA; n=584 <b>Paroxetina:</b> OR 0,89; IC95% 0,22-2,17; 4 ECA; n=728 <b>Nefazodona:</b> Sin datos <b>Imipramina:</b> OR 0,42; IC95% 0,09-5,35; 2 ECA; n=182 <b>Amitriptilina:</b> Sin datos <b>Clomipramina:</b> OR 1,41; IC95% 0,18-5,33 <b>Nortriptilina:</b> Sin datos	<b>Fluoxetina:</b> OR 1,03; IC95% 0,50-2,70 <b>Desipramina:</b> OR 2,85; IC95% 0,83-21,80 <b>Duloxetina:</b> OR 2,8; IC95% 1,20-9,42 <b>Venlafaxina:</b> OR 3,19; IC95% 1,01-18,70 <b>Mirtazapina:</b> OR 1,36; IC95% 0,41-10,99 <b>Sertralina:</b> OR 2,94; IC95% 0,94-17,19 <b>Citalopram:</b> OR 1,13; IC95% 0,45-3,66 <b>Escitalopram:</b> OR 1,64; IC95% 0,46-13,49 <b>Paroxetina:</b> OR 1,59; IC95% 0,77-3,95 <b>Nefazodona:</b> OR 1,29; IC95% 0,30-21,89 <b>Imipramina:</b> OR 5,49; IC95% 1,96-20,86 <b>Amitriptilina:</b> OR 0,10; IC95% 0,02-32,16 <b>Clomipramina:</b> OR 0,79; IC95% 0,12-2,75 <b>Nortriptilina:</b> Sin datos
<b>Locher et al. 2017</b> <sup>29</sup> ISRS, IRSN y placebo para trastornos psiquiátricos comunes en niños y adolescentes	ISRS, IRSN	Placebo	17 estudios en esta indicación		<b>ISRS:</b> RR 1,40 (IC95% 0,99-1,98); 14 ECA <b>IRSN:</b> RR 2,95 (IC95% 1,65-5,40); 3 ECA <b>ISRS/IRSN:</b> RR 1,66 (IC95% 1,20-2,28); 17 ECA
<b>Enuresis</b>					
<b>Sureshkumar et al. 2003</b> <sup>41</sup> Tratamiento de enuresis en niños	Imipramina	Placebo	1 estudio con antidepresivo 27 niños, edad media 8 años (DE 2)	Sin datos sobre esta variable	Sin datos sobre esta variable
<b>Trastorno de estrés postraumático</b>					
<b>Locher et al. 2017</b> <sup>29</sup> ISRS, IRSN y placebo para trastornos psiquiátricos comunes en niños y adolescentes	sertralina	Placebo	Un estudio para esta indicación	Tendencias suicidas en pacientes sin presentarlas al inicio del estudio: sertralina (11%), placebo (8%) (p>0,05). No se registraron casos de suicidio.	RR 2,31; IC95% 0,47-11,49
<b>Trastorno obsesivo compulsivo</b>					
<b>Locher et al. 2017</b> <sup>29</sup> ISRS, IRSN y placebo para trastornos psiquiátricos comunes en niños y adolescentes	ISRS	Placebo	7 estudios para esta indicación, todos con ISRS		RR 3,59; IC95% 1,89-6,84
<p>AT: antidepresivos tricíclicos; DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; DE: desviación estándar; ECA: ensayos clínicos aleatorizados; IC: intervalo de confianza; ICr: intervalo de credibilidad; IRSN: inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina; ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; NA: no aplicable; NMA: network meta-analysis; OR: odds aratio; RR: riesgo relativo; TAG:B trastorno de ansiedad generalizado; TDAH: trastorno de déficit de atención e hiperactividad; TOC: trastorno obsesivo compulsivo</p>					





**Apéndice B. Resumen de los resultados**

Variable de resultado	Global	Trastorno depresivo	Trastorno de ansiedad	Otras indicaciones	
<b>Claves</b>	Suicidios	No se han encontrado casos			
	Tendencias suicidas	<p><u>Sharma 2016</u>, n=11, CSR: <b>ISRS/IRSN</b>: OR 2,39 (IC95% 1,31-4,33)</p> <p><u>Bridge 2007</u>, n=27: <b>2ª generación</b>: RR 1,7 (IC95% 1,1-2,7)</p>	<p><u>Hetrick 2012</u>, n=18 <b>Nueva generación</b>: OR 1,58 (IC95% 1,02-2,45)</p> <p><u>Bridge 2007</u>, n=15 <b>2ª generación</b>: NS</p> <p><b>Por fármacos individuales</b>: <u>Zhou 2020</u>, n=37 <b>Venlafaxina</b>: OR 8,31 (IC95% 1,92-343,17) <b>Resto de fármacos<sup>a</sup></b>: NS</p> <p><u>Hetrick 2012</u>, n=18: <b>Venlafaxina</b>: OR 12,93 (IC95% 1,71-97,82) <b>Resto de fármacos<sup>b</sup></b>: NS</p> <p><u>Cipriani 2016</u>, n=30 <b>Venlafaxina</b>: OR 0,13 (IC95% 0,0-0,55) (placebo vs venlafaxina) <b>Resto de fármacos<sup>c</sup></b>: NS</p>	<p><u>Bridge 2007</u>, n=6 <b>2ª generación</b>: NS</p> <p><u>Dobson 2019</u>: n=16 <b>ISRS</b>: Log OR -1,0; ICr95% -4,7 a 2,2 <b>IRSN</b>: Log OR -0,6; ICr95% -2,8 a 1,2 <b>AT</b>: Log OR -25,1; ICr95% -57,4 a -4,5</p> <p><b>Por fármacos individuales</b>: <u>Dobson 2019</u> <b>Paroxetina</b>: Log OR -20,0 (ICr95% -60,4 a -1,7) <b>Sertralina</b>: Log OR 19,8; ICr95% 0,7-61,7 <b>Resto de fármacos<sup>d</sup></b>: NS</p>	<p><b>TOC</b>: <u>Bridge 2007</u>, n=6 <b>2ª generación</b>: NS</p>
	Intento autolítico	<p><u>Sharma 2016</u>: n=11, CSR <b>ISRS/IRSN</b>: OR 1,85 (IC95% 0,90-3,83)</p>	<p><u>Bridge 2007</u>, n=15 <b>2ª generación</b>: NS</p>	<p><u>Bridge 2007</u>, n=6 <b>2ª generación</b>: NS</p>	<p><b>TOC</b>: <u>Bridge 2007</u>, n=6 <b>2ª generación</b>: NS</p>
	Ideación suicida	<p><u>Sharma 2016</u>: n=11, CSR <b>ISRS/IRSN</b>: OR 3,29 (IC95% 1,25-8,62)</p>	<p><u>Bridge 2007</u>, n=15 <b>2ª generación</b>: NS</p>	<p><u>Bridge 2007</u>, n=6 <b>2ª generación</b>: NS</p>	<p><b>TOC</b>: <u>Bridge 2007</u>, n=6 <b>2ª generación</b>: NS</p>
	Eventos adversos graves	<p><u>Locher 2017</u>, n=36 <b>ISRS/IRSN</b>: RR 1,76 (IC95% 1,34-2,32) <b>ISRS</b>: RR 1,71 (IC95% 1,22-2,40) <b>IRSN</b>: RR 2,10 (IC95% 1,19-3,69)</p>	<p><u>Locher 2017</u>, n=14 <b>ISRS/IRSN</b>: RR 1,99 (IC 95% 1,33-2,97) <b>ISRS</b>: RR 1,72 (IC 95% 1,12-2,63) n=11 <b>IRSN</b>: RR 4,43 (IC 95% 1,73-11,32) n=3</p>	<p><u>Locher 2017</u>, n=6 <b>ISRS/IRSN</b>: NS <b>ISRS</b>: NS n=2 <b>IRSN</b>: NS n=4</p>	<p><b>TOC</b>: <u>Locher 2017</u>, n=2 <b>ISRS</b>: NS</p> <p><b>TEPT</b>: <u>Locher 2017</u>, n=1 <b>ISRS</b>: NS</p>
<b>Importantes</b>	Conductas autolesivas no suicidas	Sin datos	Sin datos	Sin datos	
	Abandonos por eventos adversos (tolerabilidad)	<p><u>Locher 2017</u>, n=33 <b>ISRS/IRSN</b>: RR 1,79 (IC95% 1,38-2,32) <b>ISRS</b>: RR 1,84 (IC95% 1,38-2,44), n=27 <b>IRSN</b>: RR 1,56 (IC95% 0,83-2,94), n=6</p>	<p><u>Locher 2017</u>, n=17 <b>ISRS/IRSN</b>: RR 1,66 (IC95% 1,20-2,28) <b>ISRS</b>: RR 1,40 (IC95% 0,99-1,98) <b>IRSN</b>: RR 2,95 (IC95% 1,65-5,40)</p> <p><b>Por fármacos individuales</b>: <u>Cipriani 2016</u>, n=30 <b>Duloxetina</b>: OR 2,8 (IC95% 1,20-9,42) <b>Venlafaxina</b>: OR 3,19 (IC95% 1,01-18,70) <b>Imipramina</b>: OR 5,49 (IC95% 1,96-20,86) <b>Resto de fármacos<sup>e</sup></b>: NS</p> <p><u>Zhou 2020</u>, n=37 <i>Abandono por cualquier causa</i>: <b>Imipramina</b>: OR 2,51 (IC95% 1,26-6,24) <b>Resto de fármacos<sup>f</sup></b>: NS</p>	<p><u>Dobson 2019</u>: n=16 <b>ISRS</b>: Log OR -1,8; ICr95% -3,4 a -0,4 <b>IRSN</b>: Log OR 0,4; ICr95% -0,9 a 1,7 <b>AT</b>: Log OR -0,8; ICr95% -5,0 a 3,3 <b>Fármacos individuales<sup>g</sup></b>: NS</p> <p><u>Locher 2017</u>, n=10 <b>ISRS/IRSN</b>: RR 1,38 (IC95% 0,73-2,60) <b>ISRS</b>: RR 3,45 (IC95% 1,34-8,86) <b>IRSN</b>: RR 0,78 (IC95% 0,39-1,56)</p> <p><b>Por fármacos individuales</b>: <u>Ipser 2019</u>, n=20 <b>Todos</b>: RR 1,91 (IC95% 1,2-3,05) <b>Sertralina</b>: RR 2,60 (IC95% 3,14-10,25) <b>Fluoxetina</b>: RR 3,43 (IC95% 1,10-6,15) <b>Resto de fármacos<sup>h</sup></b>: NS</p>	<p><b>TDAH</b>: <u>Cortese 2018</u>, n=1 NS</p> <p><b>TEPT</b>: <u>Locher 2017</u>, n=1 <b>ISRS</b>: NS</p> <p><b>TOC</b>: <u>Locher 2017</u>, n=7 <b>ISRS</b>: RR 3,59 (IC95% 1,89-6,84)</p>

<sup>a</sup>CIT, CLO, DESV, DUL, ESC, FLU, IMIP, MIR, NEF, PAR, SER. <sup>b</sup>PAR, FLU, SER, CIT, ESC, MIR. <sup>c</sup>FLU, DUL, SER, CIT, ESC, PAR, IMIP, CLO. <sup>d</sup>DUL, VEN, IMIP. <sup>e</sup>FLU, DES, MIR, SER, CIT, ESC, PAR, NEF, AMI, CLO. <sup>f</sup>NEF, VIL, NOR, FLU, MIR, DESV, CIT, DUL, VEN, AMI, PAR, ESC, SER, CLO, DES. <sup>g</sup>FLU, FLU, PAR, SER, DUL, VEN, CLO, IMIP. <sup>h</sup>FLU, PAR, CLO, VEN.

**AMI**: amitriptilina; **AT**: antidepresivos tricíclicos; **CIT**: citalopram; **CLO**: clomipramina; **DESV**: desvenlafaxina; **DUL**: duloxetina; **ESC**: escitalopram; **FLU**: fluoxetina; **FLUV**: fluvoxamina; **IC**: intervalo de confianza; **ICr**: intervalo de credibilidad; **IMIP**: imipramina; **IRSN**: inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina; **ISRS**: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; **MIR**: mirtazapina; **NEF**: nefazodona; **NS**: no significativo; **NOR**: nortriptilina; **OR**: odds ratio; **PAR**: paroxetina; **RR**: riesgo relativo; **SER**: sertralina; **TDAH**: trastorno de déficit de atención e hiperactividad; **TEPT**: trastorno de estrés postraumático; **TOC**: trastorno obsesivo compulsivo; **VEN**: venlafaxina; **VIL**: vilazodona



## Servicio Navarro de Salud Osasunbidea

### Sección de Innovación y Organización

**ISSN** 2695-9135. **Información** Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea. Calle Tudela 20, planta 1. 31003 Pamplona. **Teléfono:** +34 848428176 **E-mail** [secinnorg@navarra.es](mailto:secinnorg@navarra.es) **Web** <https://sio.navarra.es> **Comité editorial Presidente** Juan Erviti López **Vocales** Jon Ariceta Iraola, M<sup>a</sup> Carmen Bacaicoa Saralegui, Ana Barcos Urtiaga, Federico Bolado Concejo, M<sup>a</sup> Concepción Celaya Lecea, Nuria Chivite Fernández, Victoria Duro Suárez, José Ignacio Elejalde Guerra, Nekane García Alcalde, Inmaculada Gimena Ramos, Helena Gómez Herrero, Francisco Javier González Arteaga, Javier Gorricho Mendivil, Marta Gutiérrez Valencia, Ainhoa Iceta Lizarraga, Jesús Jiménez Calvo, Javier Lafita Tejedor, Leire Leache Alegría, Óscar Lecea Juárez, Julián Librero López, Javier Martínez de Morentin Garraza, Nicolás Martínez Velilla, Ana María Mateo Cervera, Manuel Montesino Semper, M<sup>a</sup> Ángeles Nuin Villanueva, Ana Otamendi Murillo, Luisa Pérez Ayerra, Marta Ramos Zugasti, Adriana Rivero Marcotegui, Isabel Rodrigo Rincón, María Salinas Muñoz, Eva Turumbay Ramírez, Francisco Javier Turumbay Ranz, Jesús Zabaleta Jurío. **Editor:** Luis Carlos Saiz Fernández.

**Agradecimientos:** Salud Mental SNS-O (Adriana Goñi Sarries y Clara Madoz Gúrpide). Base de datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria (BIFAP).