



Universidad de Oviedo

FACULTAD DE PSICOLOGÍA

**EFICACIA Y SEGURIDAD DE LOS ANTIDEPRESIVOS
ADMINISTRADOS EN LA INFANCIA Y ADOLESCENCIA, Y SU
RELACIÓN CON TENDENCIAS SUICIDAS:
UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA**

**EFFICACY AND SAFETY OF ANTIDEPRESSANTS ADMINISTERED IN
CHILDHOOD AND ADOLESCENCE, AND THEIR RELATIONSHIP WITH
SUICIDAL TENDENCIES: A SYSTEMATIC REVIEW**

Marina Fernández Fernández

Grado en Psicología - Año Académico: 2023/24

En Oviedo, a 04 de junio de 2024

D/Dña. Marina Fernández Fernández, estudiante del Grado en Psicología de la Facultad de Psicología, con DNI nº ***3025**

DECLARO QUE:

El Trabajo Fin de Grado titulado: “Eficacia y seguridad de los antidepresivos administrados en la infancia y adolescencia, y su relación con tendencias suicidas: Una revisión sistemática “que presento para su exposición y defensa, es original y he citado debidamente todas las fuentes de información utilizadas, tanto en el cuerpo del texto como en la bibliografía.

En Oviedo, a 4 de Junio de 2024

Firmado:

Marina Fernández Fernández

Resumen

Objetivo: Examinar, revisar y esclarecer la eficacia y la seguridad de distintos fármacos antidepresivos en población infanto – juvenil entre los 0 y los 18 años, con diagnóstico de trastorno depresivo mayor y/o trastorno de ansiedad, así como determinar si las conductas y tendencias suicidas empeoran con el consumo de estos fármacos.

Metodología: Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura científica durante los meses de diciembre, enero y febrero ,de los años 2023 y 2024 respectivamente, en cuatro bases de datos académicas electrónicas: Scopus, Web of Science, PsycINFO y Pubmed y también mediante el método “bola de nieve”.

Resultados: El total de estudios seleccionados fueron dieciséis, con una calidad metodológica, en términos generales media – buena. El grupo de antidepresivos más utilizado en menores de edad fueron los Inhibidores selectivos de la recaptación de la noradrenalina IRSN. Se encontró que aproximadamente un poco más de la mitad de los estudios no encontraron eficacia significativa para los trastornos mentales diagnosticados. En todos se observaron eventos adversos y comportamientos suicidas, pero no muertes. **Discusión:** No se encontró una eficacia significativa ni una seguridad clara para ninguno de los antidepresivos estudiados en niños y adolescentes. A su vez que se encontraron tendencias suicidas en todos los estudios , coincidiendo con la literatura y en contraposición con otras revisiones.

Palabras clave: antidepresivos, infancia, adolescencia, eficacia, seguridad, tendencias suicidas.

Abstract:

Objective: To examine, review, and clarify the efficacy and safety of different antidepressant medications in the child and adolescent population aged 0 to 18 years with a diagnosis of major depressive disorder and/or anxiety disorder, as well as to determine if suicidal behaviors and tendencies worsen with the use of these medications.

Methodology: A systematic search of the scientific literature was conducted during the months of December, January, and February of the years 2023 and 2024, respectively, in four electronic academic databases: Scopus, Web of Science, PsycINFO, and PubMed, as well as through the snowball method. **Results:** A total of sixteen studies were selected, with overall medium to good methodological quality. The most used group of antidepressants in minors were the Selective Norepinephrine Reuptake Inhibitors (SNRIs). Approximately slightly more than half of the studies did not find significant efficacy for the diagnosed mental disorders. Adverse events and suicidal behaviors were observed in all studies, but no deaths occurred. **Discussion:** No significant efficacy or clear safety was found for any of the antidepressants studied in children and adolescents. Suicidal tendencies were found in all studies, consistent with the literature and in contrast to other reviews.

Keywords: antidepressants, childhood, adolescents, efficacy, safety, suicidality.

Introducción

Según un análisis publicado por UNICEF en el Estado Mundial de la Infancia 2021, se estimó, con los datos obtenidos a partir del “Estudio de la carga mundial de enfermedades del Instituto de Métricas y Evaluación de la Salud” de 2019, que entorno al 43% de los niños y niñas del mundo, con edades comprendidas entre los 10 y los 19 años, sufren de ansiedad y depresión (UNICEF, 2021).

De ese gran porcentaje revelado, debe tenerse en cuenta, a la hora de intervenir, que no todos los casos son iguales, por lo que no todos los tratamientos antidepresivos que se aplican en población adulta se pueden utilizar en todos los individuos y más concretamente en la población infantil, tal como se afirmó en una revisión sistemática, donde se observó que la eficacia de los antidepresivos en este grupo se basaba en las calificaciones de los médicos y no en una ventaja estadística. Este autor reflejó a su vez, que los fármacos antidepresivos no se podían recomendar con seguridad como una opción de tratamiento en grupos de esta edad (Jureidini et al., 2004), por lo que sería necesario preguntarse, qué criterios se siguen hoy en día y durante estos últimos años, para conocer qué antidepresivos son eficaces y seguros en esta población y las adaptaciones en cada individuo.

Las primeras evaluaciones de eficacia y seguridad en psicofarmacología pediátrica surgieron en torno a 1990, frente al creciente uso que se le estaba dando a diversos psicofármacos en población infantil, sin ninguna evidencia empírica (Vitiello et al., 2018)

Aproximadamente, 30 años después, los antidepresivos más utilizados en población infanto-juvenil en 2020 y aumentando cada vez más su uso, a nivel de España son, la sertralina (52% de los casos), la fluoxetina (20%) y el escitalopram (9,1%) (Gutiérrez et al., 2021).

Sin embargo, la tendencia de uso no ha sido lineal. Se han producido cambios y controversias en cuanto a los tipos de antidepresivos, la seguridad, la eficacia y otros aspectos, que aún hoy en día se mantienen, en gran medida derivado de los resultados de varios ensayos de principios de siglo, que reflejaron que este tipo de tratamiento aumentaba las tendencias suicidas en un 78% en comparación con un placebo. Lo que provocó que la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA),

tomara la decisión, en 2003, de incluir en las cajas de estos tratamientos, un recuadro negro con la advertencia de riesgo de suicidio (Fornaro et al., 2019). Si bien hay que aclarar que no se tiene conocimiento de la causa - efecto exacta entre consumo de antidepresivos y suicidio (Mayo Clinic, 2022)

Reforzándose, en 2005, la veracidad de esta advertencia de la FDA, por parte del Comité de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA).

A lo que se debe sumar también, la aparición de otros efectos adversos, que surgen y que en ciertas ocasiones son de gravedad considerable, como se indica en el metaanálisis en red publicado en 2021, donde 22 de los 27 ensayos proporcionaban resultados adversos, lo que afecta por completo en la eficacia del tratamiento (Hetrick et al., 2021)

Frente a esta advertencia, publicada por la FDA, si bien los datos informan que la prescripción de antidepresivos disminuyó en torno a un 33% - 50% , durante el año sucesivo a la advertencia (Kurian et al.,2007) (Fornaro et al., 2019) Hoy en día , como se mencionaba antes , desde el 2006, la tendencia de consumo ha sido creciente , pese a que se puede descartar un aumento considerable de trastornos depresivos que requieren este tipo de tratamiento (Bachmann et al., 2016) , lo que ha llevado también a cuestionar la exactitud de la advertencia de la FDA, y que en contraposición sigue apoyándose en numerosos estudios, como es el caso de la revisión centrada en la seguridad de los antidepresivos, publicada en 2016, que utilizó los datos de ensayos clínicos individuales y que concluyó que el riesgo de estos comportamientos de carácter suicida eran significativamente mayores en la población infanto-juvenil en tratamiento farmacológico frente a aquellos con un tratamiento placebo (Gutiérrez et al.,2021)

Otro factor relevante, es que los estudios en esta población son limitados, contando en las revisiones con tan solo una treintena de ensayos, frente a las varias centenas que se pueden hallar en población adulta. A lo que se añade una calidad no idónea, debido a que muchos no incluyen población en riesgo de suicidio y muestran ausencia de seguimiento a largo plazo (Hetrick et al., 2021), junto a una escasa investigación por parte de las entidades públicas, solapada en la mayoría de casos, por las entidades farmacéuticas, estimándose una financiación en el 60% de los ensayos, lo que se transforma en que el 47% de los autores de psiquiatría tengan conflictos de intereses (Perlis et al., 2005)

Esto ha originado que la mayoría de los antidepresivos no estén recomendados para menores de 18 años, y que estén siendo recetados la mayoría de veces “fuera de indicación

aprobada sin la participación de un especialista psiquiátrico pediátrico, cómo se indicó en un estudio realizado con esta población entre 2006 y 2017, donde se detectó que de una población de 33.031 niños recetados con antidepresivos, tan solo el 37% habían visitado a un especialista psiquiátrico o de pediatría (Jack et al., 2020)

El objetivo de esta revisión sistemática por consiguiente, es revisar y esclarecer tanto la eficacia como la seguridad de distintos antidepresivos en este tipo de población, así como determinar si las conductas y tendencias suicidas empeoran ante el consumo de antidepresivos o no, con el fin de parangonar los resultados obtenidos con otras revisiones e intentar concluir el porqué del aumento del consumo de estos psicofármacos en esta población y las necesidades que necesitan ser abordadas con carácter prioritario, al ser población infantil y juvenil en un estado de vulnerabilidad.

Método

Esta revisión sistemática se ha basado en los protocolos de búsqueda sistemática recomendados en la declaración PRISMA 2020 (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses), guía actualizada de la declaración PRISMA 2009 (Moher et al. 2009).

Procedimiento de búsqueda bibliográfica:

Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura científica en los meses de diciembre 2023 y enero, febrero de 2024, en cuatro bases de datos académicas electrónicas (Scopus, Web of Science, PsycInfo y Pubmed).

Para la búsqueda sistemática se escogieron los siguientes términos clave: “antidepressants”, “childhood”, “adolescents” ,“efficacy” , “safety”, “suicidality ”. Combinadas con el operador booleano “AND”, lo que permitió lograr unos resultados más eficientes en las búsquedas.

Se aplicó un filtro para seleccionar los estudios publicados en los últimos 10 años (2013-2023). Se incluyeron los artículos científicos escritos y publicados en cualquier idioma, siendo la mayoría en inglés y en español.

Junto a la búsqueda en las cuatro bases de datos, nombradas previamente, se realizó una búsqueda manual con los mismos términos clave en Google Scholar y también se añadieron, bajo el método bola de nieve, otros artículos incorporados en los listados de referencias bibliográficas de artículos seleccionados.

Debido al auge de la temática en las últimas décadas, los resultados de las búsquedas fueron muy amplios. A continuación, se muestran los criterios de inclusión y exclusión que se han tenido en cuenta a la hora de seleccionar los artículos finales.

Criterios de inclusión y exclusión

Las características de los estudios para la inclusión en esta revisión sistemática son:

- a) Ser artículos empíricos con una metodología cuantitativa o cualitativa.
- b) Publicación entre el 2013 y el 2023.
- c) Población entre los 0 - 18 años.
- d) Tener un diagnóstico de trastorno depresivo mayor y/o trastorno de ansiedad generalizada y/o distimia, según los criterios del DSM o el CIE.
- e) Utilización de cualquier antidepresivo.
- f) Permitidos ciertos tratamientos simultáneos durante el ensayo: analgésicos, hormonas, diuréticos, medicación para la tensión, psicoterapia.

Los criterios de exclusión en esta revisión sistemática fueron:

- a) Ser revisiones sistemáticas, metaanálisis, artículos de opinión, tesis doctorales.
- b) Artículos de años precedentes a los recogidos en los criterios de inclusión.
- c) Pacientes con edades superiores a los 18 años.
- d) Pacientes con otros diagnósticos distintos a los indicados en los criterios de inclusión.
- e) Pacientes en tratamiento farmacológico previo al estudio.
- f) Uso de otros psicofármacos simultáneamente, a excepción de psicoestimulantes.
- g) Pacientes embarazadas.

Selección de estudios

La búsqueda original identificó 547 referencias. Una vez eliminados los duplicados, se examinaron un total de 534 artículos, de los que se descartaron 462 por título y resumen. La selección fue de 72 artículos provenientes de las bases de datos y 25 añadidos mediante el método bola de nieve. A estos 97 artículos se les aplicaron los criterios de inclusión y de exclusión para realizar una selección de los artículos elegibles, de los que al final se seleccionaron 9 artículos de las bases de datos y 8 artículos del método “bola de nieve”.

La muestra total incluyó 16 artículos para la revisión (Fig. 1 - Diagrama de flujo que refleja el procedimiento de búsqueda de literatura siguiendo la declaración PRISMA 2020.)

Recogida y análisis de los datos

Como herramienta de organización y planificación se utilizó Mendeley Reference Manager, en la versión 2.112.0, lo que facilitó la recogida de referencias y la construcción del flujograma.

Para el análisis de los datos de los 16 artículos seleccionados y tras la lectura de todos ellos, se elaboró una tabla - resumen de todos los artículos, donde se recogió para todos: la referencia del artículo y país/es, el objetivo principal, los participantes del estudio, la metodología, los instrumentos/escalas de medición empleadas y los resultados. Posteriormente, también se recogió la calidad metodológica utilizando para ello la herramienta para evaluar el riesgo de sesgo en ensayos clínicos aleatorizados, propuesta por la Colaboración Cochrane (Higgins 2011-20) y la Escala de Newcastle-Ottawa para estudios de cohorte (Wells 2019).

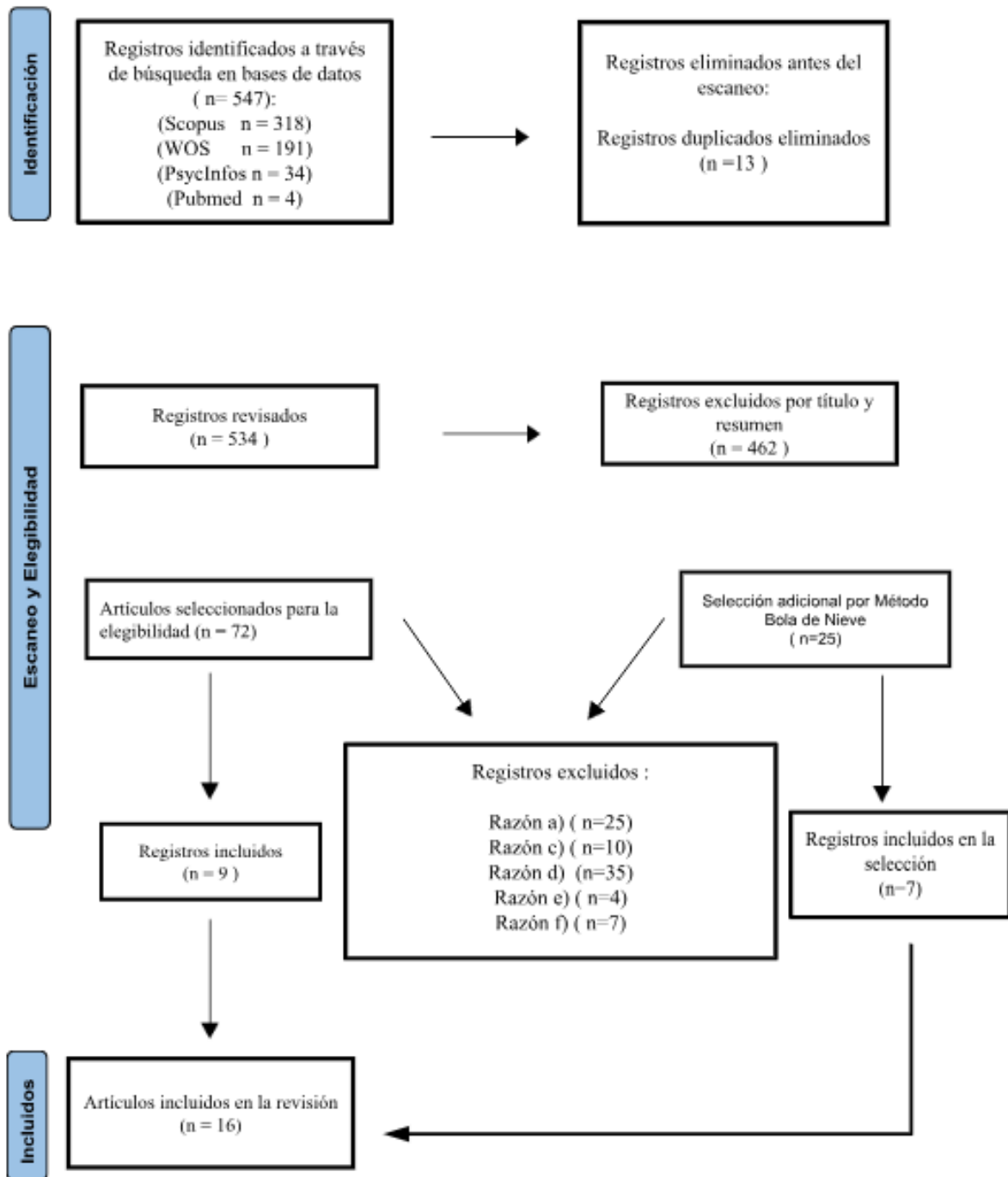


Figura 1. Diagrama de flujo que refleja el procedimiento de búsqueda de literatura siguiendo la declaración PRISMA 2020. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71

Tabla 1. Características de los estudios incluidos

Estudio (referencia, país)	Objetivo principal	Participantes	Método	Instrumentos	Resultados	Calidad Metodológica
<p>1. Atkinson et al., (2014)</p> <p>EE. UU, Finlandia, Francia, Alemania Eslovaquia, Estonia, Rusia, Ucrania y Sudáfrica.</p>	<p>Evaluar la eficacia y seguridad de la duloxetina, en niños y adolescentes.</p>	<p>337 participantes de entre 7-17 años, de 65 centros clínicos psiquiátricos, con TDM según los criterios del DSM- IV-TR y con puntuación mínima en el CDRS-R y en el CGI-S.</p> <p>Permitido tratamiento con analgésicos, hormonas, diuréticos y medicación para la tensión.</p>	<p>Estudio de fase 3, aleatorizado (1;1,1), doble ciego, de dosis flexibles, controlado con placebo y fluoxetina.</p> <p>Duración de 36 semanas (+2 de reducción gradual.)</p> <p>Los asignados al placebo permanecieron 10 semanas y luego se les administró automáticamente duloxetina.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Escala de Calificación de depresión infantil revisada (CDRS-R). - Eventos adversos emergentes del tratamiento (TEAE) - Escala de calificación de gravedad del suicidio de Columbia (C-SSRS) 	<p>Resultados del ensayo no concluyentes. En la eficacia aguda, no se vieron diferencias significativas. Las puntuaciones medias totales del CDRS-R fueron similares. No hay diferencias significativas en las probabilidades de respuesta al tratamiento a las 10 semanas. No hay diferencias significativas en la probabilidad de remisión a 10 semanas. Las puntuaciones a las 36 semanas del CGI -S fueron acordes. La probabilidad de remisión no fue significativa. Se observó una diferencia significativa en el grupo de duloxetina que interrumpieron el tratamiento, pero no hubo diferencias significativas en los motivos.</p> <p>No hubo muertes durante el estudio. Se reflejaron 20 eventos adversos graves: 3 relacionados con el suicidio. Todos resultaron en hospitalización, con una proporción similar entre duloxetina y fluoxetina. No hubo diferencias significativas entre los grupos de tratamiento en ningún resultado en la C-SSRS. La ideación suicida ocurrió en el 14-15% de los pacientes en general del tratamiento agudo y surgió del tratamiento en el 7-8% de los pacientes. Durante el periodo de extensión las ideas suicidas ocurrieron en un 9-14 %. No hubo diferencias significativas en la presión arterial, peso y pulso.</p>	<p>Bajo riesgo de sesgo para todos los aspectos estudiados (Herramienta propuesta por la Colaboración Cochrane (Higgins 2011 20))</p>

<p>2. Saito et al., (2022) Japón</p>	<p>Evaluar la eficacia y la seguridad de la duloxetina en la población infantil y adolescente.</p>	<p>148 participantes en la primera fase y 28 más que se unieron en el ensayo de extensión, de entre 7 - 17 años.</p>	<p>Doble ensayo clínico: El primero fue aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de 6 semanas. El segundo fue un ensayo de extensión a largo plazo, abierto, de un año aproximadamente.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Escala de calificación de depresión infantil revisada (CDRS-R). - Eventos adversos emergentes al tratamiento (EAET) 	<p>No hubo diferencias significativas en la escala CDRS - R entre los grupos, ni tampoco en los criterios secundarios.</p> <p>La proporción de pacientes con eventos adversos fue significativamente mayor en el grupo duloxetina.</p> <p>En el ensayo de extensión abierta, no hubo cambios significativos en la escala CDRS-R ni en los eventos adversos (TEAE)</p> <p>La duloxetina no fue superior al placebo en cuanto a la eficacia con TDM. No hubo nuevos hallazgos en cuanto a la seguridad.</p>	<p>Bajo riesgo de sesgo para todos los aspectos estudiados. En el segundo ensayo, el riesgo de sesgo es poco claro para 3 de los 6 aspectos estudiados. (Herramienta propuesta por la Colaboración Cochrane (Higgins 2011 20))</p>
---	--	--	--	--	---	--

<p>3. Emslie et al., (2015)</p> <p>Argentina, Canadá, Estonia, Finlandia, Francia, Alemania, México, Rusia, Eslovaquia, Sudáfrica, Ucrania y EE.UU.</p>	<p>Evaluar la eficacia y seguridad, tanto a corto como a largo plazo, de la duloxetina administrada en niños y adolescentes con TDM</p>	<p>800 pacientes con edades comprendidas entre los 7 y los 17 años (edad media de 13,3 años) TDM según los criterios del DSM- IV.</p>	<p>2 ensayos aleatorizados, doble ciego, multicéntricos, de fase 3, controlados por placebo y fluoxetina como tratamiento activo.</p> <p>La duración fue de 36 semanas (+2 de reducción gradual)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Escala de calificación de gravedad del suicidio de Columbia (C-SSRS) - Mediciones de laboratorio - Medidas físicas y vitales: pulso, PA, electrocardiograma (ECG), altura. 	<p>No hubo resultados significativos entre los distintos grupos en cuanto a los TEAE. Los TEAE fueron significativamente mayores en el grupo de la duloxetina. Náuseas y mareos fueron más significativos en el grupo de la duloxetina. Y los sueños extraños fueron más significativos en el grupo de la fluoxetina.</p> <p>20 personas tuvieron que abandonar el estudio por efectos adversos graves (12 duloxetina). No hubo suicidios ni muertes consumadas. No hubo diferencias significativas entre el grupo en aspectos relacionados con el suicidio o conductas autolesivas. El 10-15 % informaron tendencias suicidas emergentes del tratamiento. El 5 % informaron conductas autolesivas no suicidas durante el tratamiento. En la interrupción del tratamiento, el 1% mostraron ideación suicida surgida de la interrupción. Los síntomas suicidas de las personas que ya los mostraban desde el inicio del tratamiento, se redujeron en un 80% de los casos.</p> <p>No hubo diferencias significativas en los datos cardiovasculares en ninguno de los grupos. Hubo cambios significativos de peso desde el inicio.</p>	<p>Bajo riesgo de sesgo para todos los aspectos estudiados (Herramienta propuesta por la Colaboración Cochrane (Higgins 2011 20))</p>
--	---	---	--	--	---	---

<p>4. Strawn et al., (2020)</p>	<p>EE. UU</p>	<p>Evaluar la eficacia y tolerabilidad del Escitalopram en adolescentes con TAG.</p>	<p>51 pacientes con edades comprendidas entre los 12 y 17 años diagnosticados con TAG según el ADIS, PARS, CGI - S.</p>	<p>Estudio de dosis fijas de escitalopram, doble ciego, aleatorizado (1:1) en bloques de 4, estratificado por sexo, controlado con placebo.</p>	<p>Duración de 8 semanas (+1 de selección)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Escala de calificación de ansiedad pediátrica (PARS) - Escala de Impresiones - Mejora Clínica Global (CGI-I) - Escala de calificación de gravedad del suicidio de Columbia (C-SSRS) - Escala de Calificación de Depresión Infantil – Revisada (CDRS-R) - Escala de inteligencia abreviada de Wechsler (WASI) - Calendario de entrevistas sobre ansiedad y trastornos relacionados (ADIS) 	<p>La mejoría de los síntomas durante el estudio fue significativamente mayor en pacientes tratados con escitalopram.</p> <p>La respuesta al CGI -S fue mejor en el grupo escitalopram.</p> <p>No hubo diferencias significativas entre los motivos de interrupción del tratamiento .</p> <p>Hubo 6 casos de empeoramiento del C- SSRS (suicidio) que recibieron escitalopram. Hubo 2 casos de escitalopram frente que presentaron conductas autolesivas. Un paciente con escitalopram experimentó un intento de suicidio abortado. No hubo diferencias significativas entre grupos en relación con la aparición de las tendencias suicidas.</p> <p>Los EA no difirieron entre grupos, salvo los hematomas frecuentes en el escitalopram. Los signos vitales también fueron similares.</p> <p>Se demuestra la superioridad del escitalopram para la mejora del TAG en niños y adolescentes. Hubo una variabilidad sustancial en las distintas dosis. Podría existir endogeneidad entre las variables en cuanto a la tolerabilidad.</p>	<p>Bajo riesgo de sesgo, siendo poco claro el sesgo de desgaste (Herramienta propuesta por la Colaboración Cochrane (Higgins 2011 20))</p>
--	---------------	--	---	---	--	--	---	--

<p>5. Cooper et al., (2014) EE.UU</p>	<p>Compara el riesgo de intento de suicidio de los nuevos pacientes tratados con sertralina, paroxetina, citalopram, escitalopram y venlafaxina con el riesgo que tienen los tratados con fluoxetina.</p>	<p>36.842 niños y adolescentes entre 6 y 18 años (media de edad de 14 años) que no habían consumido antidepresivos en los 365 días previos.</p>	<p>Estudio de cohorte retrospectivo entre 1995 y 2006</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Datos de Medicaid en Tennessee. - Escala de calificación de gravedad del suicidio de Columbia (C-SSRS) 	<p>Hay un mayor número de usuarios de venlafaxina y escitalopram. Todos los grupos fueron comparables en proporción con los diagnósticos de TDM y TAG, pero los usuarios de fluoxetina tenían menores diagnósticos de ansiedad.</p> <p>Los usuarios de venlafaxina tenían menos probabilidades de sufrir una hospitalización psiquiátrica.</p> <p>No se vieron que estos antidepresivos aumentaran el riesgo de suicidio. Todos los grupos tuvieron entre un 2% y un 3,6% de intentos de suicidio previos. 419 niños del estudio tuvieron un intento de suicidio que se trató medicamente. 4 de la cohorte se suicidaron. Los niños que utilizaron varios antidepresivos concomitantes tuvieron mayor riesgo de suicidio que los que fueron tratados con fluoxetina. Los tratados con fluoxetina tuvieron mayor riesgo.</p> <p>No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al sexo y el riesgo de intentos de suicidio.</p> <p>Durante los últimos 6 años, en la prescripción de antidepresivos, no se vieron diferencias estadísticamente significativas.</p>	<p>Baja probabilidad de sesgo (Escala Newcastle - Ottawa (NOS))</p>
--	---	--	---	--	--	---

<p>6. Arango et al., (2022)</p> <p>Bulgaria, Finlandia, Hungría, Polonia, Rumania, Rusia, Serbia, Sudáfrica y Ucrania</p>	<p>Evaluar la eficacia a corto plazo y la seguridad de la agomelatina en niños y adolescentes con TDM.</p>	<p>400 pacientes con edades comprendidas entre los 7 y los 17 años (edad media de 13,7 años) con TDM que no responden a la terapia psicossocial.</p>	<p>Ensayo en fase 3, multicéntrico, de grupos paralelos divididos por edad (7-11 / 12-17), controlado con placebo y fluoxetina, de dos niveles de dosis, aleatorizado (1: 1: 1: 1) doble ciego.</p> <p>Duración de 12 semanas.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Escala de Calificación de Depresión Infantil – Revisada (CDRS-R) - Escala de calificación de eventos adversos pediátricos (PAERS) - Monitorización del paciente (ECG, análisis laboratorio, medidas estadios puberales de Tanner, perfil hormonal) 	<p>352 / 396 pacientes completaron el estudio en la semana 12.</p> <p>Se confirmaron las sospechas de cambio en la puntuación del CDRS - R al final de la semana 12 en adolescentes.</p> <p>La eficacia fue mayor en los pacientes tratados con agomelatina que en los pacientes tratados con placebo</p> <p>4 pacientes reportaron ideas suicidas emergentes. 7 pacientes empeoraron sus pensamientos suicidas. Las observaciones entre grupos no fueron significativas ni clínicamente relevantes. El único caso de suicidio en agomelatina , se consideró como no asociado al tratamiento.</p> <p>16 pacientes mostraron eventos adversos graves al tratamiento. No se vieron cambios en las hormonas ni el estado de pubertad de Tanner. Lo que indicaría que la agomelatina se tolera bien en población pediátrica.</p>	<p>Bajo riesgo de sesgo para todos los aspectos estudiados (herramienta propuesta por la Colaboración Cochrane (Higgins 2011-20))</p>
--	--	--	---	---	--	---

<p>7. Amitai et al., (2016) Israel</p>	<p>Examinar la asociación entre genes del sistema serotoninérgico y los efectos secundarios (SE) de citalopram en niños y adolescentes.</p>	<p>87 sujetos entre 7 y 18 años(con una media de 14,07 años) con TDM, distimia o TAG según criterios del DSM - IV.</p>	<p>Ensayo de eficacia , abierto de citalopram , de dosis fijas. Duración de 8 semanas.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Versión hebrea del programa para trastornos afectivos y esquizofrenia para niños en edad escolar (K-SADS-PL) - Escala de calificación de depresión infantil revisada (CDRS-R) - Escala Impresión Clínica Global de Gravedad (CGI-S) - Escala de Impresiones- Mejora Clínica Global (CGI-I) - Prueba de detección de trastornos emocionales relacionados con la ansiedad infantil (SCARED) - Inventario de perfil de efectos secundarios de los ISRS (SEPI) 	<p>10 sujetos tuvieron que interrumpir el tratamiento. En los efectos secundarios , desarrollaron síntomas similares a la acatisia, distorsiones de percepción, hipomanía, malestar gastrointestinal grave e insomnio. No se encontró correlación entre el perfil de efectos secundarios y el sexo, edad , diagnóstico o dosis. Hubo tasas más altas de activación de SE en los participantes con el genotipo CC 5-HTR1Dβ y mostraron mayores tasas de agitación.</p>	<p>Riesgo poco claro de sesgo para todos los aspectos estudiados (herramienta propuesta por la Colaboración Cochrane (Higgins 2011-20))</p>
--	---	---	---	---	---	---

8.
Weihl et
al.,
(2018)
EE.UU y
México

<p>Evaluar la eficacia y seguridad de la desvenlafaxina en niños y adolescentes.</p>	<p>340 niños y adolescentes con edades entre los 7 y los 17 años, diagnosticados de TDM, por el DSM-IV-TR y por la K-SADS-PL.</p>	<p>Estudio de fase 3, multicéntrico, aleatorizado (1 :1: 1), doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos. Duración de 8 semanas (+ 1, semana de fase de reducción gradual doble ciego o fase de transición gradual doble ciego para los que ingresaron en estudio de extensión)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Programa KIDDIE para trastornos afectivos y esquizofrenia (K-SADS-PL) - Escala de calificación de depresión infantil revisada (CDRS-R) - Escala de impresiones clínicas globales (CGI-S) - Escala de calificación de gravedad del suicidio de Columbia (C-SSRS) 	<p>No hubo diferencias significativas en la eficacia (CDRS-R) entre grupos. La fluoxetina tuvo diferencias significativas con el placebo en el CGI-I.</p> <p>No hubo muertes. 220/339 tuvieron un evento adverso (EA) durante el tratamiento. El 32% de estos se consideraron relacionados con la medicación.</p> <p>29/337 mostraron ideación suicida a raíz del tratamiento. Uno tuvo una conducta suicida surgida del tratamiento. 3 mostraron conductas autolesivas sin intención suicida.</p> <p>8/339 mostraron cambios en signos vitales clínicamente significativos en los grupos de desvenlafaxina y fluoxetina.</p> <p>Desvenlafaxina y fluoxetina no mostraron ser eficaces para esta población.</p>	<p>Bajo riesgo de sesgo para todos los aspectos estudiados (herramienta propuesta por la Colaboración Cochrane (Higgins 2011-20))</p>
--	---	---	--	---	---

<p>9. Del Bello et al., (2014)</p>	<p>Evaluar la eficacia y seguridad de los parches transdérmicos de selegilina (STS) en adolescentes.</p>	<p>308 adolescentes con edades entre 12 y 17 años (media de edad de 14.8 años) con TDM según los criterios del DSM - IV, y contrastado con la K-SADS y el CDRS - R.</p>	<p>Ensayo multicéntrico, aleatorizado (1: 1), doble ciego, controlado con placebo, de dosis flexible y de grupos paralelos. Duración de 12 semanas (+2 de selección)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Entrevista para Trastornos Afectivos y Esquizofrenia en Niños en Edad Escolar (K-SADS) - Escala de Calificación de Depresión Infantil – Revisada (CDRS-R) - Impresión Clínica Global- Severidad (CGI-S) - Escala de Impresiones - Mejora Clínica Global (CGI-I) - Evaluación física y de signos vitales - Evaluación farmacocinética (PK) - Informe de Eventos Adversos (EA) 	<p>Ambos grupos mostraron una reducción significativa en la puntuación de CDRS - R. Las puntuaciones en el CGI - I fueron similares.</p> <p>Los EA se produjeron en un aproximadamente 60% de los pacientes.</p> <p>En total abandonaron 15 sujetos por EA y 5 por EA severos (2 por ideación suicida)</p> <p>No se encontraron diferencias relevantes en las mediciones del laboratorio, signos vitales y ECG. Los niveles de STS en sangre permanecieron relativamente estables durante la administración, lo que indica que el metabolismo no cambia con la dosis.</p>	<p>Bajo riesgo de sesgo salvo para el sesgo de detección y el sesgo de descripción selectiva de los resultados, los cuales fueron poco claros (herramienta propuesta por la Colaboración Cochrane (Higgins 2011-20))</p>
---	--	--	--	---	--	--

<p>10. Findling et al., (2013)</p>	<p>Evaluar la eficacia , seguridad y tolerabilidad del escitalopram en adolescentes con TDM.</p>	<p>584 participantes con edades entre los 12 y 17 años con TDM según los criterios del DSM - IV</p>	<p>Estudio inicial aleatorizado, de dosis flexible, doble ciego, controlado con placebo de 8 semanas .</p> <p>Estudio de extensión (continuación abierta), doble ciego de 16 a 24 semanas con la misma asignación de aleatorización y mismas dosis.</p> <p>Se añadieron 2 semanas de periodo de reducción gradual</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Escala de calificación de depresión infantil revisada (CDRS-R) - Impresión Clínica Global-Severidad (CGI-S) - Escala de Impresiones-Mejora Clínica Global (CGI-I) - Entrevista para Trastornos Afectivos y Esquizofrenia en Niños en Edad Escolar (K-SADS-PL) - Mediciones de laboratorio, físicas y constantes vitales - Escala de Evaluación Global Infantil (CGAS) - Escala de Clasificación de Gravedad del Suicidio de Columbia (C-SSRS) - Questionario de Ideación Suicida Juvenil (SIQ-JR) - Informes de Eventos adversos (EA) 	<p>316 completaron el estudio. No hubo diferencias significativas en las puntuaciones iniciales en cuanto a CDRS - R y CGI - S. Los pacientes tratados con escitalopram tuvieron mayor mejoría en la puntuación CDRS - R. Se observó una mejoría significativa en el grupo escitalopram en las puntuaciones CGI-S y CGAS al final de las 24 semanas.</p> <p>No hubo muertes durante el estudio. Durante el estudio inicial, 9 personas (8 escitalopram) interrumpieron el tratamiento y 4 suspendieron el tratamiento durante la extensión. El número de pacientes con conducta e ideación suicida según C-SSRS fue mayor en grupo escitalopram. Un mayor número de pacientes de escitalopram, se consideraron sugestivos de autolesión durante el periodo de extensión</p> <p>Los cambios en los valores de laboratorio, peso, ECG, ... no fueron clínicamente significativos.</p>	<p>Bajo riesgo de sesgo para todos los aspectos estudiados (herramienta propuesta por la Colaboración Cochrane (Higgins 2011-20))</p>
---	--	---	---	--	--	---

<p>11. Zhou et al., (2023) China</p>	<p>Evaluar la eficacia y seguridad de la esketamina intravenosa combinada con antidepresivos orales en adolescentes con TDM e ideación suicida.</p>	<p>54 pacientes hospitalarios entre 13 y 18 años con TDM e ideación suicida.</p>	<p>Ensayo activo, controlado con placebo, aleatorizado (1:1) con una duración de 6 días.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Escala de calificación de gravedad del suicidio de Columbia (C-SSRS) - Escala de calificación de depresión de Montgomery-Åsberg (MADRS) 	<p>Los cambios en la escala C-SSRS y en MADRS, en el día 6 días, fueron significativamente mayores en el grupo esketamina.</p> <p>La tasa de respuestas anti suicidas y antidepresivas en la cuarta semana después del tratamiento, fueron mayores en el grupo esketamina. Los EA más comunes en el grupo de esketamina fueron: náuseas, disociación, boca seca, dolores de cabeza y sensación de mareo.</p> <p>Se determinó que la esketamina es un tratamiento rápido y efectivo</p>	<p>Riesgo poco claro de sesgo (Herramienta propuesta por la Colaboración Cochrane (Higgins 2011-20))</p>
---	---	--	--	--	--	--

<p>12. Atkinson et al., (2018)</p>	<p>Evaluar a largo plazo la seguridad, tolerabilidad y eficacia de la desvenlafaxina para el tratamiento de TDM en niños y adolescentes.</p>	<p>552 participantes con edades comprendidas entre 7 y 18 años (con una media de 13 años con TDM según el DSM - IV y el K-SADS-PL y una entrevista clínica.</p>	<p>2 estudios abiertos de extensión de dosis flexibles de 6 meses de duración basados en 2 estudios preliminares de fase 3, multicéntricos, aleatorizados(1: 1: 1), doble ciego, controlados con placebo</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Escala de calificación de depresión infantil revisada (CDRS-R) - Impresión Clínica Global- Severidad (CGI-S) - Escala de Impresiones- Mejora Clínica Global (CGI-I) - Entrevista Clínica para diagnóstico de los trastornos afectivos y del espectro de esquizofrenia en niños (K-SADS-PL). - Valoraciones físicas, constantes vitales y de laboratorio. - Escala de Clasificación de Gravedad del Suicidio de Columbia (C-SSRS) - Informes de Eventos adversos (EA) 	<p>El 79% de los pacientes en ambos estudios reportaron tener algún evento adverso (EA). No hubo muertes en ninguno de los dos estudios. Un 15 % de pacientes mostraron ideación o conducta suicida emergente del tratamiento según la escala C-SSRS. Menos del 1% notificó un comportamiento autolesivo sin intención suicida. Se produjeron entre los dos estudios, 9 intentos de suicidios. Todos, habían manifestado pensamientos e ideas suicidas en las evaluaciones C-SSRS de los respectivos estudios.</p> <p>Entre los dos estudios, hubo 62 pacientes que tuvieron cambios clínicamente significativos en el peso. No hubo otras diferencias significativas en cuanto a medidas, ECG, ...</p> <p>Se vieron diferencias significativas en cuanto a las puntuaciones desde el inicio hasta la semana 26 en el CDRS-R y en el CGI-I, pero no fueron clínicamente significativas. Las tasas de remisión de la CDSR - R aumentaron con el paso de los días.</p>	<p>Riesgo poco claro de sesgo (Herramienta propuesta por la Colaboración Cochrane (Higgins 2011-20))</p>
---	--	--	---	--	--	--

<p>13. Le Noury et al., (2015) EE.UU y Canadá</p>	<p>Analizar el estudio 329 de SmithKline, donde se comparaba la eficacia y seguridad de la paroxetina y la Imipramina en adolescentes con TDM.</p>	<p>275 participantes entre 12 y 18 con TDM según criterios del DSM-IV y bajo la K-SADS-PL</p>	<p>Ensayo doble ciego, aleatorizado (1;1,1), controlado con placebo de 8 semanas.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Escala de depresión de Hamilton (HAM-D) - Escala de Impresiones-Mejora Clínica Global (CGI-I) - Perfil de autopercepción - Escala de impacto de la enfermedad - Entrevista para Trastornos Afectivos y Esquizofrenia en Niños en Edad Escolar (K-SADS-PL). - Lista de verificación del funcionamiento autónomo 	<p>En cuanto a la eficacia, evaluada con HAM-D, no se observaron diferencias clínicamente significativas. No se vieron diferencias clínicamente significativas en la eficacia.</p> <p>Las tasas de abandono fueron altas en todos los grupos y no hubo diferencias significativas entre grupos.</p> <p>Se registraron recaídas en los distintos grupos, aunque las diferencias entre ellos no fueron significativas.</p> <p>Los casos más notificados de EA fueron de origen psiquiátrico.</p> <p>En el estudio original se observaron 18 pacientes con EAG asociados con suicidio (eventos adversos graves) que acabaron en hospitalización.</p> <p>No se observó eficacia en la paroxetina ni en la Imipramina en dosis altas en el tratamiento de la depresión mayor en este grupo de edad. Hubo un aumento clínicamente significativo en cuanto a los daños por parte de ambos fármacos.</p>	<p>Riesgo poco claro de sesgo (Herramienta propuesta por la Colaboración Cochrane (Higgins 2011-20))</p>
--	--	---	---	---	---	--

<p>14. Barthez et al., (2020)</p>	<p>Caracterizar las reacciones adversas a los medicamentos (RAM) en niños y adolescentes con TDM , registradas en la Base de Datos de farmacovigilancia de Francia.</p>	<p>45.070 niños y adolescentes entre 0 y 17 años con TDM.</p>	<p>Análisis de las reacciones adversas a través de estadísticas descriptivas.</p>	<p>- RStudio versión 1.1.453</p>	<p>Se identificaron 1.366/45070 casos donde los antidepresivos fueron la causa de 2.922 reacciones adversas. Se produjeron mayores informes de casos entre las épocas 1986 - 2003 y 2013-2016. Y se observó una disminución de informes entre 2008 y 2012.</p> <p>Las reacciones adversas más notificadas en niños y adolescentes de 2 a 17 años fueron neuropsiquiátricas, seguidas de las gastrointestinales.</p> <p>Los antidepresivos más reportados fueron ISRS y ATC, lo que concuerda con la comercialización. Los altos datos de reacciones adversas neuropsiquiátricas concuerdan con otros estudios</p>
--	---	---	---	----------------------------------	---

<p>15. Gibbons et al., (2014)</p>	<p>Evaluar el riesgo de intento de suicidio y lesiones autoinfligidas en niños con TDM tratados con antidepresivos.</p>	<p>221.028 sujetos entre 5 y 17 años(con una</p>	<p>Análisis de dos grandes bases de datos de reclamaciones</p>	<p>- CIE -9-CM (códigos E950 a E959)</p>	<p>En la base MarketScan, la tasa de intentos de suicidio y lesiones autoinfligidas fue de 0,61% En cambio en la base LifeLink, la tasa fue de 1,55%</p>	<p>Baja probabilidad de sesgo (escala Newcastle - Ottawa (NOS))</p>
<p>EE.UU</p>		<p>media en torno a los 14,2 años) con TDM.</p>	<p>médicas (MarketScan y LifeLink) mediante un análisis de regresión logística de dos fases.</p>		<p>Según los distintos análisis estadísticos y para ambas bases, se observó que, había una relación significativa entre el tratamiento con antidepresivos y un mayor riesgo de intento de suicidio y lesiones autoinfligidas. También se refleja que este podría ser por efectos de selección del tratamiento.</p>	
			<p>Los sujetos fueron seguidos 180 días</p>			

<p>16. Strawn et al., (2023) EE.UU</p>	<p>Evaluar la eficacia del escitalopram en niños y adolescentes con TAG.</p>	<p>273 niños y adolescentes entre 7 y 17 años (edad media de 12,6 años) con TAG según los criterios del DSM - V y respaldado por la MINI - Kid. No estuvo permitido el diagnóstico de TDM.</p>	<p>Ensayo aleatorizado (1;1), multicéntrico, doble ciego, de dosis flexible, controlado con placebo y de grupos paralelos de escitalopram. Duración de 8 semanas (+1 de reducción gradual doble ciego)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Escala Impresión Clínica Global de Gravedad (CGI-S) - Mini Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional para niños y adolescentes (MINI-Kid) - Pruebas de detección de laboratorio y pruebas físicas (monitorización, ECG) - Escala de calificación de ansiedad pediátrica (PARS-GAD) - Escala de evaluación global infantil (CGAS) - Escala de calificación de gravedad del suicidio de Columbia (C-SSRS) - Eventos adversos (EA). 	<p>El cambio medio desde el inicio hasta la semana 8 en PARS-GAD fue significativo a favor del escitalopram. Los resultados de CGAS y CGI-S, también fueron mayores en el caso del escitalopram, pero no fue significativa la diferencia. No hubo una diferencia significativa entre el grupo escitalopram y el placebo en cuanto al porcentaje de respuesta y remisión.</p> <p>Mayor número de TEAE en los pacientes tratados con escitalopram. Ningún EA grave se consideró relacionado con el tratamiento. No muertes durante el estudio. 6 pacientes tuvieron que abandonar el tratamiento, en relación con el fármaco.</p> <p>No diferencias entre los grupos en los parámetros del laboratorio., signos vitales, ECG. Se informaron diferencias clínicamente significativas en el fosfato y en el potasio. Las variables del ECG clínicamente significativas fueron el intervalo PR y el intervalo QT.</p> <p>1 paciente de escitalopram tuvo una conducta suicida. En 2 casos, ideación suicida, considerada moderada y relacionada con el tratamiento, llevando a la interrupción.</p>	<p>Riesgo poco claro de sesgo (Herramienta propuesta por la Colaboración Cochrane (Higgins 2011-20))</p>
---	--	--	--	---	--	--

NOTA : TDM : Trastorno depresivo mayor ; TAG: Trastorno de Ansiedad generalizada ; DSM: Manual Diagnóstico y Estadístico de los trastornos mentales ; CIE : Clasificación Internacional de Enfermedades.

Resultados

Características de los participantes:

Todos los estudios que se describen en la Tabla 1, se llevaron a cabo con participantes entre los 0 y los 18 años, con edades medias entre los 12 y los 15 años. No hubo diferencias en cuanto al género y el tamaño de la muestra osciló entre 51 y 221.028 participantes. En cuanto al diagnóstico, diez estudios utilizaban participantes diagnosticados solo de trastorno de depresión mayor (TDM) según los criterios diagnósticos del DSM y/o del CIE. Dos utilizaron participantes con diagnóstico de trastorno de ansiedad generalizada (TAG), y cuatro estudios permitieron ambos diagnósticos.

Los estudios se realizaron en gran variedad de países de los continentes de Asia, América, Europa y África, no habiéndose encontrado evidencias de estudios en el continente de Oceanía. Diez de los dieciséis estudios se realizaron en EE. UU, algunos de ellos en conjunto con otros países.

Tipo de antidepresivos empleados:

Los antidepresivos empleados en los distintos estudios fueron varios. El más utilizado fue el escitalopram, perteneciente al grupo de los Inhibidores selectivos de la recaptación de Serotonina (ISRS) utilizado en cuatro estudios. De este grupo también se realizaron estudios con el citalopram y la paroxetina que se utilizaron en dos ensayos, y la Sertralina, que se utilizó en uno de los casos. Del grupo de los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN), se utilizó en tres ensayos la duloxetina, en dos ocasiones la desvenlafaxina y en uno la venlafaxina. También hubo ensayos con antidepresivos menos comunes, como es el caso de la agomelatina proveniente del grupo de los melatoninérgicos, los parches transdérmicos de selegilina que son inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO), la imipramina perteneciente al grupo de los

antidepresivos tricíclicos (ATC) y la esketamina intravenosa, que actúa sobre los receptores de glutamato.

Diseño de los estudios:

De los artículos revisados, un estudio de los dieciséis fue un estudio de cohorte retrospectivo. Hubo dos estudios que realizaron un análisis, uno de ellos fue sobre dos bases de datos, utilizando una regresión logística en dos fases y el otro fue un análisis a través del uso de estadística descriptiva sobre reacciones adversas. Los estudios restantes fueron ensayos clínicos, dos de ellos abiertos, uno de extensión de dosis flexibles basado en dos estudios anteriores en fase 3 y otro abierto de eficacia de dosis fijas. Los otros once estudios fueron doble ciego, aleatorizados y cinco de ellos multicéntricos. Ocho de los ensayos fueron controlados con placebo y tres con placebo y fluoxetina. Cuatro fueron de dosis flexible (cinco teniendo en cuenta el cómputo total) y dos de dosis fijas (tres teniendo en cuenta el cómputo final) a lo que se sumó que uno de estos últimos fue estratificado por sexo. Cuatro de los estudios se realizaron por grupos paralelos, uno de los cuales dividido por edad.

Instrumentos utilizados:

En cuanto a los instrumentos utilizados en los distintos estudios, hubo una gran diversidad de escalas utilizadas en los distintos estudios, lo que ha podido dificultar la comparación entre estudios. Nueve estudios utilizaron la Escala de Calificación de la Depresión Infantil - Revisada (CDRS-R) con el objetivo de valorar la gravedad del trastorno depresivo y la Escala de la Gravedad del Suicidio de Columbia (C-SSRS) para examinar el riesgo de suicidio. Seis estudios se apoyaron en la Escala de Impresión Clínica Global - Severidad (CGI-S) y en la Escala de Impresión Clínica Global - Mejoría (CGI-I) para evaluar la gravedad y la mejoría del trastorno y del paciente. También se recurrió en seis estudios a la Entrevista Clínica para el diagnóstico de los Trastornos Afectivos y del espectro de Esquizofrenia en niños y adolescentes en la versión para

padres (K-SADS-PL) con el objetivo de evaluar los trastornos de depresión y ansiedad en los participantes a estudio. Y también en la misma proporción de los estudios se recurrió a la medición de los Eventos Adversos (EA). En cinco estudios se midieron condiciones farmacocinéticas y de laboratorio mediante análisis, y pruebas físicas recurriendo a instrumentos como el electrocardiograma (ECG) y el oxímetro de pulso entre otros, a lo que pudieron unirse otras pruebas complementarias. La Escala de Funcionamiento Global para Niños y Adolescentes (CGAS) se aplicó en dos de los dieciséis estudios, lo mismo que la Escala de evaluación de Eventos adversos pediátricos (PAERS). Por último, en alguno de los estudios se aplicaron pruebas como son : Entrevista diagnóstica Internacional para niños y adolescentes (Mini - Kid) , la Escala de Evaluación de la Ansiedad Generalizada en Niños (PARS- GAD), la herramienta R - Studio para análisis estadísticos, el perfil de autopercepción, la Entrevista Diagnóstica para Niños y Adolescentes (ADIS) , la Escala de calificación de depresión de Montgomery-Åsberg (MADRS), la Prueba de detección de trastornos emocionales relacionados con la ansiedad infantil (SCARED), el Inventario de perfil de efectos secundarios de los ISRS (SEPI), la Escala de calificación de ansiedad pediátrica (PARS), la lista de verificación del funcionamiento autónomo, la Escala de impacto de la enfermedad y la Escala de Depresión Hamilton (HAM - D).

Calidad Metodológica:

En cuanto a la calidad metodológica trece de los dieciséis estudios fueron examinados con la herramienta para evaluar el riesgo de sesgo de la colaboración Cochrane y dos de los estudios dando que no eran experimentales, fueron evaluados con la Escala Newcastle - Ottawa (NOS). El estudio restante, no fue sometido a ninguna escala puesto que se trataba de un análisis estadístico retrospectivo (epidemiológico) y no se encontró riesgo de sesgo. En cuanto a los resultados en la calidad metodológica de los estudios revisados, se encontró que según la Escala Cochrane de los trece artículos que se examinaron con esta escala, cinco mostraron un bajo riesgo de sesgo para todos los aspectos evaluados, que fueron cinco: sesgo de selección, sesgo de realización, sesgo de detección, sesgo de desgaste y sesgo de descripción selectiva de los resultados. Tres

estudios mostraron un bajo riesgo de sesgo, pero en alguno de los aspectos mostraban un riesgo poco claro, lo que indica que quizás el riesgo fuese medio. De estos tres estudios, los riesgos poco claros fueron el sesgo de selección, sesgo de desgaste, el sesgo de descripción selectiva y el de detección. Por ende, los cinco estudios restantes de esos trece mostraron en su mayoría un riesgo poco claro en la mayoría de los aspectos evaluados, lo que llevó a concluir ese riesgo medio. En cuanto a los estudios evaluados con la escala NOS, de ambos estudios se concluyó que el riesgo de sesgo era bajo.

Eficacia:

Se encontró que aproximadamente un poco más de la mitad de los estudios si bien pudieron encontrar diferencias en cuanto a la eficacia entre grupos, no era significativa, sobre todo a nivel de comparación con grupo placebo. En contraposición, también se encontró el caso contrario, donde se defendía una diferencia significativa en cuanto a la eficacia del tratamiento en el grupo del antidepresivo estudiado, aunque en las conclusiones de dichos estudios se podía observar un riesgo poco claro de sesgo. En cuanto a las diferencias entre eficacia aguda y eficacia a largo plazo, se observó que pese a que los estudios mostraron una eficacia aguda no significativa, luego en cuanto a la eficacia a largo plazo, podría haber cambios. Aunque este último caso no se produjo en gran medida.

Seguridad y Eventos Adversos:

Si bien hubo estudios donde se determinó que los eventos adversos que se originaron no tuvieron una relación significativa con los antidepresivos correspondientes a cada estudio. En los dieciséis estudios revisados, se observaron eventos adversos, de distintos tipos, en porcentajes considerables de los participantes (llegando a presentarse hasta en el 79% de los participantes de un estudio) que en algunos casos llegaron a provocar el abandono del tratamiento y del estudio e incluso la necesidad de hospitalización. Si bien en un estudio se determinó que no hubo diferencias significativas

en cuanto a sexo, al no considerarse relevante en los criterios de inclusión y exclusión de esta revisión, no se ahondo más en esta posible diferencia. También otro tema que se destacó en numerosos estudios fue la nula diferencia entre medidas físicas y de laboratorio entre grupos, teniendo en cuenta análisis clínicos, ECG y análisis de laboratorio. En conclusión, la mayoría de los estudios no determinaron con fiabilidad la seguridad de los antidepresivos empleados en los respectivos estudios.

Muertes, Tendencias Suicidas y Suicidios:

En ninguno de los casos hubo muertes consumadas. Si bien los casos relacionados con el suicidio y las tendencias suicidas aparecieron en alto porcentaje de los estudios. Un estudio afirmó que existía una relación significativa entre los antidepresivos empleados y el aumento del riesgo del suicidio. Y en varios estudios se vio que la ideación suicida y las tendencias ocurrían hasta en un 15 % de los casos. En cambio, también se vieron estudios donde los datos fueron más bajos o se determinaron otros causantes externos al antidepresivo, debido a que hubo algún caso en el grupo placebo, aunque sin mayor relevancia.

Conflictos de interés:

En cuanto a los conflictos de interés declarados por los autores, nueve estudios de los dieciséis examinados declararon tener conflictos de intereses. La multinacional farmacéutica *Pfizer* se vio implicada en seis de estos nueve estudios con conflictos de interés, contando con trabajadores de la compañía en cada ensayo y con acciones en la farmacéutica. Si bien en la mayoría se declara que se recibieron compensaciones y ayudas económicas, en uno de ellos se llegó a financiar por completo. Otras farmacéuticas que también se vieron implicadas fueron *AstraZeneca*, *Otsuka* y *Johnson and Johnson*.

Discusión

El objetivo principal de este trabajo fue revisar el tipo de antidepresivos que se están empleando en población infante - juvenil, y examinar la eficacia y seguridad con la que se está usando este tratamiento en esta población, dado la sensibilidad y vulnerabilidad de este grupo de edad como de los trastornos tratados. A su vez, también se examinaron los riesgos que se pueden ocasionar en cuanto a tendencias suicidas ante el consumo de este grupo de psicofármacos.

Los resultados de esta revisión pueden resumirse en los siguientes puntos:

En cuanto a la eficacia, podemos concluir que no se han encontrado unos datos consistentemente significativos para ninguno de los fármacos estudiados, que determine que estos psicofármacos en niños y adolescentes contrarrestan los efectos, por lo menos, de los trastornos aquí estudiados, es decir, trastorno depresivo mayor y trastorno de ansiedad generalizada. Apoyando, por ende, revisiones publicadas y antes nombradas, que no observaron la evidencia empírica, y sugiriendo de acuerdo con esta y a otras revisiones, la terapia combinada o la psicoterapia como solución (Vitiello et al., 2018), siendo la terapia combinada la más efectiva. (March et al., 2004)

Por otro lado, en cuanto a la seguridad y eventos adversos, según lo encontrado en esta revisión, los datos encajarían con lo nombrado por antiguas revisiones sistemáticas como la de Jureidini en 2004, ya que se ha visto que la proporción de eventos adversos que ocurre en esta población es muy alta en todos los antidepresivos estudiados, produciendo una escasa seguridad tal como se apuntó (Jureidini et al., 2004) en revisiones previas. En cuanto a la tipología de los eventos, se observaron de distintos tipos, siendo los neuropsiquiátricos los más frecuentes seguidos de los gastrointestinales por lo que, debería ser lógico sopesar en cada caso, si fuera mejor el uso de ciertos antidepresivos, de primera mano sin recurrir primero a otros tratamientos, para aliviar ciertos estados, aunque esto puede conllevar una hospitalización, o, por el contrario, si deberían probarse previamente otros tipos de intervenciones.

Los casos de suicidio y tendencias suicidas también tuvieron notable peso en los estudios revisados, lo que indica que, si pudiera haber una posible relación, coincidiendo con lo indicado en el Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra en el año 2021, donde se asoció los antidepresivos con mayores tendencias al suicidio según la evidencia. A su vez, en este mismo estudio lo que se halló fue que el riesgo de estas conductas aumentaba incluso tres veces más con los IRSN y con los ISRS que con el placebo (Gutiérrez et al., 2021). Este aspecto, si bien no se puede asegurar significativamente en esta revisión, dado el gran número de antidepresivos revisados, sí que se puede apoyar puesto que los IRSN y los ISRS fueron los más comunes y los que derivaron en mayores eventos adversos, de todo tipo. En contraposición de estudios como el de algún estudio que apuntó que concretamente en estos grupos de antidepresivos, las tasas de suicidio eran más bajas que en otros (Gibbons et al., 2006)

En cuanto a las financiaciones de diversas farmacéuticas y la existencia de unos resultados sesgados, si bien como se relata en los resultados, un alto número de estudios revisados fueron financiados no se puede determinar por completo la existencia de cierta relación, pero se determinó que hay cierta influencia en los resultados y en la calidad del sesgo, lo que apoyaría cierta literatura anterior como el estudio de Perlis y compañeros, que en su momento concluyó que los conflictos de interés eran frecuentes en este tipo de estudios y parecían afectar a los resultados, lo que involucraba también las patentes y la escasez de estudios de servicios públicos. Aspecto que se podría solucionar aumentando el escrutinio y aumentando los controles (Perlis et al., 2005)

Esta revisión sistemática sigue la misma línea de otras revisiones previas como la de Dobson y compañeros, en la que se determinó que en el tratamiento farmacológico para la ansiedad en niños, había muchas diferencias en cuanto a la eficacia y la tolerabilidad por lo que serían necesarios otros ensayos comparativos adicionales (Dobson et al., 2019) en contraposición de muchas otras revisiones sistemáticas y meta análisis donde se sugirió una superioridad de los IRSN en el tratamiento frente al placebo (Strawn et al., 2015) o en otra revisión relevante publicada en 2016, donde se describió que algún tratamiento farmacológico era superior al placebo (Cipriani et al., 2016)

En cuanto a las limitaciones de este trabajo, es necesario comentar, que la calidad metodológica ha sido juzgada bajo el criterio exclusivamente de una persona, por lo que podría ser necesario revisar en futuras revisiones esta calidad, pese a haber seguido estrictamente el protocolo establecido por la Colaboración Cochrane y la escala Newcastle-Ottawa, para una mayor exactitud en los resultados de la escala.

Por otro lado, esta revisión no se ha limitado a ningún grupo de antidepresivos en concreto, dado que se ha encontrado dificultad para encontrar estudios sobre los mismos antidepresivos debido a la escasez de ensayos de estas características tal como se apuntaba al principio de esta revisión y de acuerdo con otras revisiones antiguas que señalaban la escasa investigación (Hetrick et al., .2021). En este trabajo se optó por seleccionar una muestra heterogénea de distintos antidepresivos y con distintos principios de acción, con el objetivo de dar una visión a nivel general de los antidepresivos que se están probando en esta población. Por lo que sería interesante en futuras revisiones y dadas las posibles diferencias que pueden existir entre grupos de antidepresivos , investigar un grupo concreto y realizar por ende un análisis más minucioso.

Otra limitación encontrada fue el uso de múltiples escalas de estudio, que pese a mostrar relación, podrían provocar dificultades a la hora de realizar comparaciones entre estudios debido a las diferencias de medida y en sus ítems.

Será importante seguir profundizando sobre esta temática, a la vez que revisar los criterios diagnósticos de estos trastornos de depresión y ansiedad infantil, dado que algunas de las características descritas en los manuales diagnósticos, como el DSM o el CIE, se presentan en multitud de ocasiones en niños y adolescentes sin que realmente presenten ningún trastorno, ya sea simplemente por edad, condición temporal vivida u otras circunstancias transitorias. Lo que puede crear confusión entre diagnósticos y llevar en muchos casos a un consumo de psicofármacos no necesaria y con efectos adversos no bien conocidos a largo plazo en niños y adolescentes que implicarían reducciones de la

velocidad de crecimiento y de la densidad ósea, así como mayor riesgo de diabetes tipo 2 y aumento de peso o alteraciones anímicas, entre otros (Stutzman, 2021).

Por último, esta revisión se muestra de acuerdo con otras revisiones sistemáticas donde se detectó que la mayoría de los niños y adolescentes no habían visitado un psiquiatra infantil (paidopsiquiatra) o psicólogo (Jack et al., 2020). Sería principal recalcar la importancia de los programas que se intentan implementar y se implementan para mejorar estas situaciones, uno de estos casos es el Programa a largo plazo del NHS desarrollado por parte de los profesionales del sistema de salud inglés para ampliar los servicios de salud mental en niños y mejorar las condiciones de atención individualizada (PLAN N.L.T) , un aspecto fundamental para la población que ve afectada su salud mental y que necesita ayuda

Referencias

- Amitai, M., Kronenberg, S., Carmel, M., Michaelovsky, E., Frisch, A., Brent, D., Apter, A., Chen, A., Weizman, A., & Fennig, S. (2016). Pharmacogenetics of citalopram-related side effects in children with depression and/or anxiety disorders. *Journal of Neural Transmission*, 123(11), 1347–1354. <https://doi.org/10.1007/s00702-016-1585-7>
- Arango, C., Buitelaar, J. K., Fegert, J. M., Olivier, V., Pénélaud, P. F., Marx, U., Chimits, D., Falissard, B., Barylnik, J., Birdeanu, L., Bosch, G. P., Boychevskaya, J., Boyev, I., Bugán, E., Bukhanovskaya, O., Chaban, O., Dobrescu, I., Feller, G., Flisiak-Antonijczuk, H., ... Wolańczyk, T. (2022). Safety and efficacy of agomelatine in children and adolescents with major depressive disorder receiving psychosocial counselling: A double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial in nine countries. *The Lancet. Psychiatry*, 9(2), 113–124. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(21\)00390-4](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(21)00390-4)
- Atkinson, S. D., Prakash, A., Zhang, Q., Pangallo, B. A., Bangs, M. E., Emslie, G. J., & March, J. S. (2014). A double-blind efficacy and safety study of duloxetine flexible dosing in children and adolescents with major depressive disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 24(4), 180–189. <https://doi.org/10.1089/cap.2013.0146>
- Atkinson, S., Thurman, L., Ramaker, S., Buckley, G., Jones, S. R., England, R., & Wajsbrot, D. (2019). Safety, tolerability, and efficacy of desvenlafaxine in children and adolescents with major depressive disorder: Results from two open-label extension trials. *CNS Spectrums*, 24(5), 496–506. <https://doi.org/10.1017/s1092852918001128>
- Barthez, S., Revet, A., Chouchana, L., Jonville-Bera, A. P., Pizzoglio, V., Raynaud, J. P., Chebane, L., Lapeyre-Mestre, M., & Montastruc, F. (2020). Adverse drug reactions in infants, children and adolescents exposed to antidepressants: A French

pharmacovigilance study. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 76(11), 1591–1599. <https://doi.org/10.1007/s00228-020-02944-7>

Bitsko, R. H., Claussen, A. H., Lichstein, J., ... (2022). Vigilancia de la salud mental entre niños: Estados Unidos, 2013-2019. *MMWR Suplemento*, 71(Suplemento-2), 1–42. <https://doi.org/10.15585/mmwr.su7102a1>

Centro Cochrane Iberoamericano, traductores. (2012). Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones, versión 5.1.0 [actualizada en marzo de 2011] [Internet]. Barcelona: *Centro Cochrane Iberoamericano*. Disponible en <http://www.cochrane.es/?q=es/node/269>

Cipriani, A., Zhou, X., del Giovane, C., Hetrick, S. E., Qin, B., Whittington, C., Coghill, D., Zhang, Y., Hazell, P., Leucht, S., Cuijpers, P., Pu, J., Cohen, D., Ravindran, A. V., Liu, Y., Michael, K. D., Yang, L., Liu, L., & Xie, P. (2016). Comparative efficacy and tolerability of antidepressants for major depressive disorder in children and adolescents: A network meta-analysis. *The Lancet*, 388(10047), 881–890. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)30385-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)30385-3)

Cooper, W. O., Callahan, T., Shintani, A., Fuchs, D. C., Shelton, R. C., Dudley, J. A., Graves, A. J., & Ray, W. A. (2014). Antidepressants and suicide attempts in children. *Pediatrics*, 133(2), 204–210. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-0923>

DelBello, M. P., Hochadel, T. J., Portland, K. B., Azzaro, A. J., Katic, A., Khan, A., & Emslie, G. (2014). A double-blind, placebo-controlled study of selegiline transdermal system in depressed adolescents. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 24(6), 311–317. <https://doi.org/10.1089/cap.2013.0138>

- Dobson, E. T., Bloch, M. H., & Strawn, J. R. (2019). Efficacy and tolerability of pharmacotherapy for pediatric anxiety disorders: A network meta-analysis. *Journal of Clinical Psychiatry*, *80*(1), E1–E15. <https://doi.org/10.4088/jcp.17r12064>
- Durgam, S., Chen, C., Migliore, R., Prakash, C., Edwards, J., & Findling, R. L. (2018). A phase 3, double-blind, randomized, placebo-controlled study of vilazodone in adolescents with major depressive disorder. *Pediatric Drugs*, *20*(4), 353–363. <https://doi.org/10.1007/s40272-018-0290-4>
- Emslie, G. J., Wells, T. G., Prakash, A., Zhang, Q., Pangallo, B. A., Bangs, M. E., & March, J. S. (2015). Acute and longer-term safety results from a pooled analysis of duloxetine studies for the treatment of children and adolescents with major depressive disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, *25*(4), 293–305. <https://doi.org/10.1089/cap.2014.0076>
- Findling, R. L., Robb, A. S., DelBello, M. P., Huss, M., McNamara, N. K., Sarkis, E. H., Scheffer, R. E., Poulsen, L. H., Chen, G., Lemming, O. M., & Auby, P. (2018). A 6-month open-label extension study of vortioxetine in pediatric patients with depressive or anxiety disorders. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, *28*(1), 47–54. <https://doi.org/10.1089/cap.2017.0047>
- Findling, R. L., Robb, A., & Bose, A. (2013). Escitalopram in the treatment of adolescent depression: A randomized, double-blind, placebo-controlled extension trial. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, *23*(7), 468–480. <https://doi.org/10.1089/cap.2012.0023>
- Gibbons, R. D., Coca Perrillon, M., Hur, K., Conti, R. M., Valuck, R. J., & Brent, D. A. (2015). Antidepressant treatment and suicide attempts and self-inflicted injury in children and

adolescents. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 24(2), 208–214.
<https://doi.org/10.1002/pds.3713>

Gutiérrez-Valencia, M., Leache, L., & Saiz, L. C. (2021). Suicidality associated with the use of antidepressants in children and adolescents. *Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra*, 1–11. <https://doi.org/10.54095/BITN20212903>

Jureidini, J. N., Doecke, C. J., Mansfield, P. R., Haby, M. M., Menkes, D. B., & Tonkin, A. L. (2004). Efficacy and safety of antidepressants for children and adolescents. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 328(7444), 879–883. <https://doi.org/10.1136/bmj.328.7444.879>

Kurian, B. T., Ray, W. A., Arbogast, P. G., Fuchs, D. C., Dudley, J. A., & Cooper, W. O. (2007). Efecto de las advertencias reglamentarias sobre la prescripción de antidepresivos para niños y adolescentes. *Archivos de Pediatría y Medicina Adolescente*, 161(7), 690–696. <https://doi.org/10.1001/archpedi.161.7.690>

Le Noury, J., Nardo, J. M., Healy, D., Jureidini, J., Raven, M., Tufanaru, C., & Abi-Jaoude, E. (2015). Restoring Study 329: Efficacy and harms of paroxetine and imipramine in treatment of major depression in adolescence. *BMJ*, 351, h4320. <https://doi.org/10.1136/bmj.h4320>

March, J., Silva, S., Petrycki, S., Curry, J., Wells, K., Fairbank, J., Burns, B., Domino, M., McNulty, S., Vitiello, B., Severe, J., & Treatment for Adolescents With Depression Study (TADS) Team. (2004). Fluoxetine, cognitive-behavioral therapy, and their combination for adolescents with depression: Treatment for Adolescents With Depression Study (TADS) randomized controlled trial. *JAMA*, 292 (7), 807–820. <https://doi.org/10.1001/jama.292.7.807>

- Perlis, R. H., Perlis, C. S., Wu, Y., Hwang, C., Joseph, M., & Nierenberg, A. A. (2005). Industry sponsorship and financial conflict of interest in the reporting of clinical trials in psychiatry. *The American Journal of Psychiatry*, *162*(10), 1957–1960. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.10.1957>
- Plan, N. L. T. (s. f.). NHS Long Term Plan. Children and young people's mental health. Recuperado de <https://www.longtermplan.nhs.uk/areas-of-work/mental-health/children-and-young-peoples-mental-health/>
- Saito, T., Ishida, M., Nishiyori, A., Ochiai, T., Katagiri, H., & Matsumoto, H. (2022). Efficacy and Safety of Duloxetine in Children and Adolescents with Major Depressive Disorder in Japan: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Clinical Trial Followed by an Open-Label Long-Term Extension Trial. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, *32*(3), 132–142. <https://doi.org/10.1089/CAP.2021.0104>
- Strawn, J. R., Mills, J. A., Schroeder, H., Mossman, S. A., Varney, S. T., Ramsey, L. B., Poweleit, E. A., Desta, Z., Cecil, K., & DelBello, M. P. (2020). Escitalopram in Adolescents With Generalized Anxiety Disorder: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *81*(5), 6584. <https://doi.org/10.4088/JCP.20M13396>
- Strawn, J. R., Moldauer, L., Hahn, R. D., Wise, A., Bertzos, K., Eisenberg, B., Greenberg, E., Liu, C., Gopalkrishnan, M., McVoy, M., & Knutson, J. A. (2023). A Multicenter Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Escitalopram in Children and Adolescents with Generalized Anxiety Disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, *33*(3), 91–100. <https://doi.org/10.1089/CAP.2023.0004>
- Strawn, J. R., Welge, J. A., Wehry, A. M., Keeshin, B., & Rynn, M. A. (2015). Efficacy and tolerability of antidepressants in pediatric anxiety disorders: A systematic review and

meta-analysis. *Depression and Anxiety*, 32(3), 149–157.
<https://doi.org/10.1002/da.22329>

Stutzman D. L. (2021). Long-term use of antidepressants, mood stabilizers, and antipsychotics in pediatric patients with a focus on appropriate deprescribing. *The mental health clinician*, 11(6), 320–333. <https://doi.org/10.9740/mhc.2021.11.320>

The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses [abstract] - *Cochrane Methodology Register*. (s. f.). Recuperado el 9 de mayo de 2024, de <https://cmr.cochrane.org/?CRGReportID=2972>

UNICEF. (2021, 1 octubre). Estado mundial de la infancia 2021. <https://www.unicef.org/es/informes/estado-mundial-de-la-infancia-2021>

Vitiello, B., & Davico, C. (2018). Twenty years of progress in paediatric psychopharmacology: accomplishments and unmet needs. *Evidence-based mental health*, 21(4), e10. <https://doi.org/10.1136/ebmental-2018-300040>

Weihs, K. L., Murphy, W., Abbas, R., Chiles, D., England, R. D., Ramaker, S., & Wajsbrot, D. B. (2018). Desvenlafaxine Versus Placebo in a Fluoxetine-Referenced Study of Children and Adolescents with Major Depressive Disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 28(1), 36–46. <https://doi.org/10.1089/CAP.2017.0100>

Wells, G. A., Shea, B., O'Connell, D., Peterson, J., Welch, V., Losos, M., & Tugwell, P. (2019). The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. Ottawa: Ottawa Hospital Research Institute. Recuperado de http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp

Zhou, Y., Lan, X., Wang, C., Zhang, F., Liu, H., Fu, L., Li, W., Ye, Y., Hu, Z., Chao, Z., & Ning, Y. (2023). Effect of Repeated Intravenous Esketamine on Adolescents With Major Depressive Disorder and Suicidal Ideation: A Randomized Active-Placebo-Controlled Trial. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 0(0). <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2023.05.031>