



## TENDENCIAS SUICIDAS ASOCIADAS AL USO DE ANTIDEPRESIVOS EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

**INTRODUCCIÓN** El suicidio es un problema de salud pública en población infantil y adolescente, siendo una de las principales causas de mortalidad en este rango de edad. A partir de los años 1990, con la introducción de nuevas clases de antidepresivos, comenzó a extenderse la preocupación sobre el riesgo de tendencias suicidas asociado al consumo de estos fármacos en niños y adolescentes. Desde entonces se han realizado numerosos estudios al respecto y distintas agencias reguladoras han alertado sobre este posible aumento del riesgo. Sin embargo, el consumo de antidepresivos en esta población sigue aumentando. **OBJETIVO** Analizar la evidencia existente sobre la relación entre el uso de antidepresivos en niños y adolescentes y el riesgo de tendencias suicidas. Así mismo, determinar la relación entre este uso y la aparición de eventos adversos graves, así como el abandono del tratamiento por eventos adversos. **MÉTODOS** Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica en MedLine y The Cochrane Library. Se priorizaron revisiones y, en caso necesario, se amplió la búsqueda a ensayos clínicos aleatorizados. Se consideraron estudios que analizaban el tratamiento con cualquier antidepresivo independientemente del diagnóstico, comparado con placebo, cualquier tratamiento no farmacológico, o no tratamiento. Adicionalmente, se identificaron informes de posicionamiento de sociedades científicas e instituciones sanitarias. Se utilizó la base de datos de dispensación de recetas del Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea (SNS-O) para obtener datos acerca del consumo de antidepresivos en Navarra en niños y adolescentes, y la base de datos BIFAP ([www.bifap.org](http://www.bifap.org)) para obtener datos de prevalencia de uso de antidepresivos en Navarra y España. **CONCLUSIONES** La evidencia actual indica que los antidepresivos aumentan el riesgo de tendencias suicidas en niños y adolescentes, por lo que debería limitarse su uso en esta población y emplearse únicamente en las indicaciones autorizadas. Este riesgo se debe especialmente al aumento de ideación suicida. La evidencia indirecta muestra que el riesgo de tendencias suicidas sería superior con venlafaxina. No existe evidencia suficiente de que ningún fármaco reduzca el riesgo de que se produzcan. Existe amplia evidencia de que los antidepresivos aumentan el riesgo de eventos adversos graves y abandonos por eventos adversos en cualquier indicación en comparación con placebo. En los estudios disponibles se analiza la seguridad cuando se inicia el tratamiento y son en general estudios de corta duración, pero no puede descartarse el riesgo de este tipo de eventos adversos a más largo plazo.

### Índice

#### Introducción

- > Uso de antidepresivos en Navarra y España

#### Objetivo

#### Criterios para la selección de estudios y estrategia de búsqueda

#### Revisión de la evidencia disponible

- > Tendencias suicidas
- > Intentos de suicidio
- > Ideación suicida
- > Suicidios
- > Abandono de tratamiento por eventos adversos
- > Eventos adversos graves

#### Recomendaciones de instituciones sanitarias

#### Conclusiones

#### Bibliografía

## Introducción

En España, según los resultados de la Encuesta Nacional de Salud de 2017, la prevalencia de trastornos como depresión o ansiedad en población infantil (0-14 años) es del 0,6%<sup>1</sup>. La depresión en adolescentes es un importante factor de riesgo de suicidio<sup>2</sup>. Según datos de 2013, el suicidio sería la tercera causa de muerte en España en personas entre 15-29 años, siendo superior en los hombres respecto a las mujeres<sup>3</sup>. En la figura 1, se muestra la evolución en España en menores de 20 años<sup>1</sup>.

El consumo de antidepresivos en niños y adolescentes se ha visto asociado a un aumento de tendencias suicidas. Los primeros signos de alarma surgieron en 1990<sup>4</sup>, y la preocupación empezó a extenderse a partir de los años 2000<sup>5</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>6-8</sup>, cuyos resultados han llevado a la Food and Drug Administration (FDA) y otras agencias reguladoras

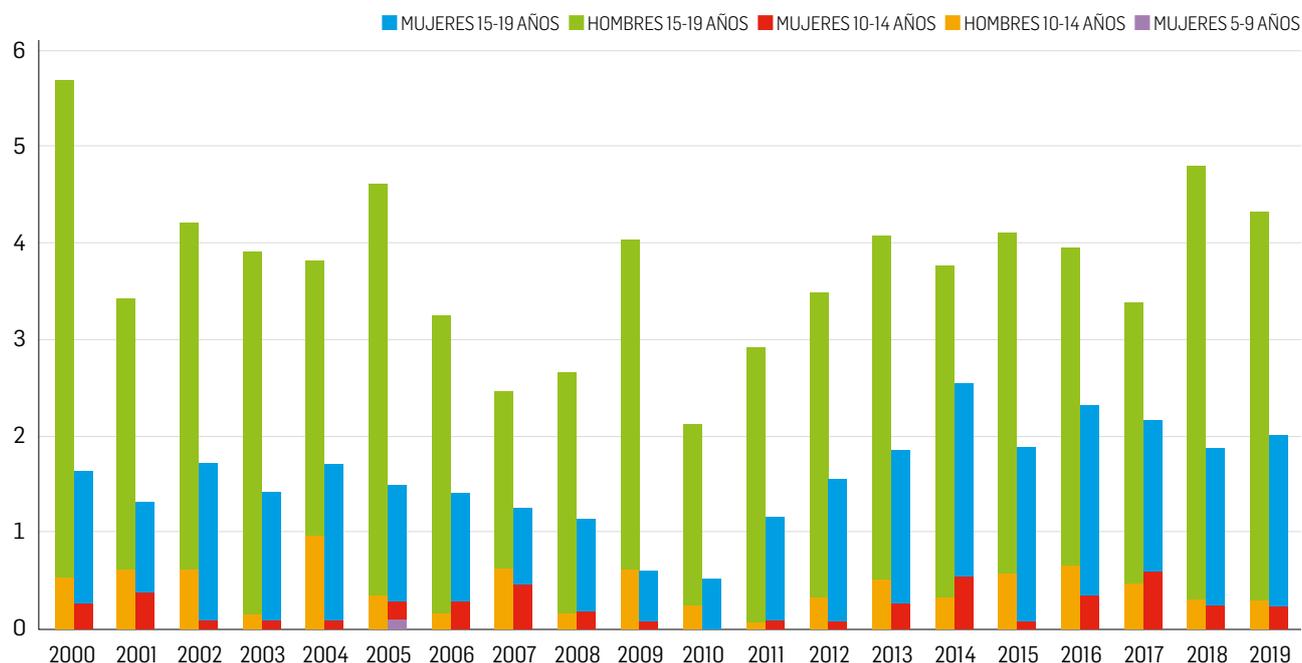
a emitir comunicados alertando del riesgo del uso de antidepresivos en esta población. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios también comunicó varias alertas al respecto en los años 2004 y 2005<sup>9-11</sup>.

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>5,12,13</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>14-17</sup>.



**Figura 1.** Muertes por suicidio y lesiones autoinfligidas en España en menores de 20 años por 100.000 habitantes del correspondiente grupo de edad y sexo (2000-2019). Fuente: INE<sup>1</sup>.



## Uso de antidepresivos en Navarra y España

Según datos de 2020, en Navarra 5.209 jóvenes entre 0 y 17 años consumieron psicofármacos (el 4,3% de esta población), de los que un 9,8% (513) consumían antidepresivos (Figura 2). Esto supone que un 0,4% de la población en ese rango de edad recibió tratamiento con antidepresivos.

En la figura 3 se muestra la evolución de la prevalencia del uso de antidepresivos en población de 0-17 años en Navarra y en el conjunto de Comunidades Autónomas que participan en BIFAP (Base de datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria)<sup>18</sup>.

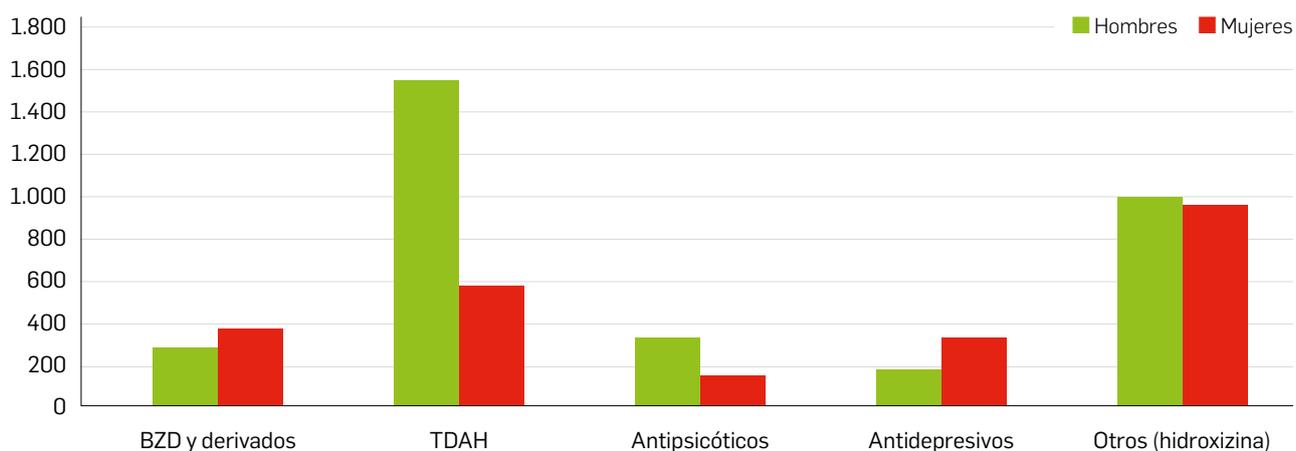
Respecto al tipo de antidepresivos utilizados, en 2020 la sertralina fue el antidepresivo más utilizado en esta población (52%), seguida de la fluoxetina (20%), la trazodona (11,4%) y el escitalopram (9,1%).

## Objetivo

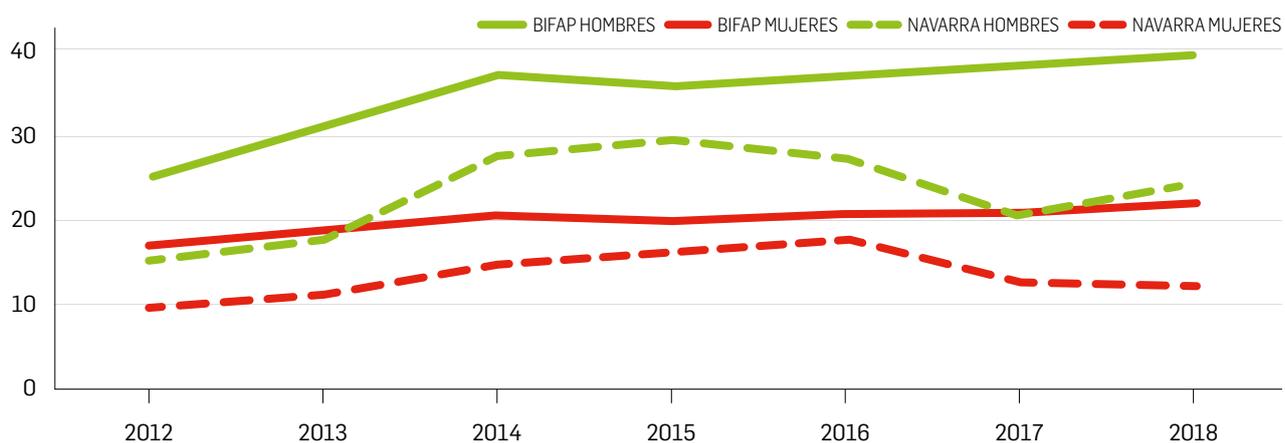
El objetivo de este boletín es analizar la evidencia existente sobre la relación entre el uso de antidepresivos en niños y adolescentes y el riesgo de tendencias suicidas. El término "tendencias suicidas" agrupa generalmente los intentos autolíticos, suicidios, ideación suicida y las conductas suicidas.

También se analizará la relación entre este uso y la aparición de eventos adversos graves, así como el abandono del tratamiento por eventos adversos.

**Figura 2.** Población Navarra 0-17 años que consume psicofármacos (año 2020) por sexo. Fuente: Subdirección de Farmacia y Prestaciones. Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea.



**Figura 3.** Prevalencia de uso de antidepresivos en población 0-17 años en Navarra y en el resto de España<sup>18</sup> (número de pacientes en tratamiento durante al menos un día del correspondiente año por cada 10.000 personas. Se incluyen todos los fármacos con ATC N06A excepto duloxetine y clomipramina, no disponibles en BIFAP actualmente).



### **Criterios para la selección de estudios y estrategia de búsqueda**

Se consideraron estudios que analizaban el tratamiento con cualquier antidepresivo independientemente del diagnóstico, comparado con placebo, no tratamiento o cualquier tratamiento no farmacológico. Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica en noviembre de 2020 en *MedLine* y *The Cochrane Library*. Se priorizaron revisiones, y en caso necesario se amplió la búsqueda a ensayos clínicos aleatorizados (ECA) individuales. Adicionalmente, se identificaron informes de posicionamiento de sociedades científicas e instituciones sanitarias.

### **Revisión de la evidencia disponible**

Un resumen de los resultados presentados a continuación puede consultarse en el Apéndice A.

### **Tendencias suicidas**

En 2003 la FDA encargó la realización de una revisión externa independiente que incluía la información publicada y no publicada de ensayos clínicos sobre eventos adversos de los antidepresivos en niños y adolescentes. La evaluación de 23 ECA mostró que los antidepresivos aumentaron las tendencias suicidas un 78% en comparación con placebo (Riesgo Relativo (RR) 1,78; IC95% 1,14-2,77)<sup>19</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>20</sup>.

En 2005 el Comité de Medicamentos de Uso Humano de la EMA revisó la información de los ensayos clínicos proporcionados por las compañías a las agencias reguladoras, y los datos de publicaciones científicas y de estudios observacionales para analizar el riesgo de tendencias suicidas relacionadas con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) e inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) en niños y adolescentes. Concluyeron que el comportamiento suicida (intentos de suicidio y pensamientos suicidas) y la hostilidad (predominantemente agresión, comportamiento oposicional e ira) eran más frecuentes en los niños que recibían antidepresivos en comparación con los niños que recibían placebo en los estudios identificados<sup>8</sup>.

Una revisión Cochrane publicada en 2012 por Hetrick et al. comparó el uso de antidepresivos de tipo ISRS, IRSN, reboxetina, bupropion, agomelatina y mirtazapina con placebo en niños y adolescentes con trastorno depresivo<sup>21</sup>. Se obtuvo que los antidepresivos se asociaban a un mayor riesgo de eventos relacionados con suicidio frente a placebo (OR 1,58 IC95% 1,02-2,45; 17 estudios; n=3229;

## **El consumo de antidepresivos en niños y adolescentes sigue aumentando pese a las alertas de las agencias reguladoras**

## **Las "tendencias suicidas" agrupan intentos autolíticos, suicidios, ideación suicida y conductas suicidas**

calidad de evidencia baja). En 2021 el mismo autor publicó una nueva revisión centrada en niños y adolescentes con trastorno depresivo mayor, en la que se analizó el efecto de los diferentes tipos de antidepresivos por separado<sup>22</sup>. Sólo se encontraron diferencias estadísticamente significativas con venlafaxina, que mostró un aumento de eventos relacionados con suicidio: OR 13,84 IC95% (1,79-106,90) (calidad de evidencia baja). Paroxetina también se asoció a un aumento del riesgo tras retirar del análisis los estudios con alto riesgo de sesgo: OR 2,55 IC95% (1,08-6,02).

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>12</sup>. Los CSR son documentos referentes a ensayos clínicos individuales elaborados por los promotores que incluyen información detallada del correspondiente ensayo. Estos documentos son la base sobre la cual las agencias reguladoras establecen la propuesta de autorización de comercialización de los medicamentos. Incluyó información de 70 ECA doble ciego con un total de 18.526 participantes que analizaban diferentes ISRS e IRSN. Once de los estudios incluidos se llevaron a cabo en 2.184 niños y adolescentes, que supusieron el 12% de los pacientes. No se produjo ningún suicidio ni muerte en los ensayos con niños o adolescentes. Se obtuvo que el riesgo de tendencias suicidas 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).



Se identificó una meta-revisión publicada en 2020, realizada por Boaden et al., que incluyó revisiones sistemáticas y metanálisis sobre la eficacia y seguridad de antidepresivos en niños y adolescentes en una amplia variedad de indicaciones<sup>23</sup>. La mayoría de las revisiones sistemáticas y metanálisis incluidos fueron calificados como de calidad alta o moderada. Una de las revisiones incluidas, llevada a cabo por Dobson et al.<sup>24</sup>, obtuvo resultados desfavorables a antidepresivos tricíclicos en comparación con placebo, no hallando diferencias con ISRS e IRSN. Dicha revisión fue calificada como de calidad críticamente baja. Otra de las revisiones incluidas, centrada en trastornos del espectro autista, publicada en 2013 y llevada a cabo por Williams et al., no encontró diferencias significativas entre fluoxetina y el grupo control en la subescala de suicidio de la Overt Aggression Scale (OAS)<sup>25</sup>. Un metanálisis en red publicado en 2016, también incluido en la meta-revisión y que analizaba el riesgo de comportamiento e ideación suicida con el uso de antidepresivos de cualquier tipo en niños y adolescentes con trastorno depresivo, obtuvo que la venlafaxina se asociaba a un mayor riesgo en comparación con placebo (OR estimado 7,7; 2 ECA; n=367), no hallando diferencias entre placebo y el resto de antidepresivos<sup>26</sup>.

Una revisión y metanálisis en red publicada en 2020 por Zhou et al. comparó la eficacia y seguridad de antidepresivos y psicoterapia para el tratamiento del trastorno depresivo en niños y adolescentes<sup>27</sup>. Incluyó 37 ensayos con datos publicados y no publicados que comparaban antidepresivos de cualquier tipo frente a placebo. Encontraron un incremento estadísticamente significativo del riesgo de tendencias suicidas (ideación y comportamiento suicida) con venlafaxina al compararlo con placebo (OR 8,31; Intervalo de Credibilidad 95% (ICr95%) 1,92-343,17), aunque con una calidad de la evidencia baja. Este mayor riesgo asociado a venlafaxina se mantuvo al compararlo con terapia cognitivo-conductual (TCC) y con terapia familiar (TF) (TCC vs venlafaxina OR 0,10; ICr95% 0,00-0,50; TF vs venlafaxina OR 0,12; ICr95% 0,00-0,78), sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas con otros fármacos.

> **La evidencia disponible muestra que los antidepresivos se asocian a un mayor riesgo de aparición de tendencias suicidas.**

### Intentos de suicidio

La revisión de Sharma et al. a partir de CSR, que consideraba todos los intentos de suicidio en niños y adolescentes, incluyendo autolesiones intencionadas, sobredosis intencionadas y eventos preparatorios, no encontró diferencias estadísticamente significativas al comparar ISRS o IRSN frente a placebo, aunque no se pueden descartar diferencias importantes según sus intervalos de confianza (OR 1,85 ICr95% 0,90-3,83)<sup>12</sup>. Una revisión publicada en 2009 que incluía 5 estudios observacionales con más de 60.000 pacientes entre 6 y

## Los antidepresivos se asocian a un mayor riesgo de tendencias suicidas

## La evidencia conjunta de ensayos clínicos y de estudios observacionales sugiere un mayor riesgo de intentos autolíticos con antidepresivos

19 años con depresión moderada a grave encontró que el riesgo de suicidio o intento de suicidio era superior en los tratados con ISRS en comparación con el no tratamiento con antidepresivos (OR 1,92 ICr95% 1,51-2,44)<sup>28</sup>.

> **En los ensayos clínicos no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas con el uso de ISRS o IRSN frente a placebo en el riesgo de intentos de suicidio al existir pocos casos. Sin embargo, la evidencia procedente de ensayos clínicos y de estudios observacionales apunta hacia un aumento del riesgo.**

### Ideación suicida

La revisión de Sharma et al., en la que los datos de los eventos de ideación suicida en niños y adolescentes se obtuvieron de las narrativas y listados de eventos adversos de pacientes individuales registrados en los CSR, concluyó que el riesgo de ideación suicida era significativamente superior con el uso de ISRS e IRSN en comparación con placebo (OR 3,29 ICr95% 1,25-8,62; 11 estudios; 1.797 pacientes)<sup>12</sup>.

> **El riesgo de ideación suicida es más de 3 veces superior con ISRS o IRSN en comparación con placebo.**

### Suicidios

En las revisiones de la FDA<sup>19</sup>, Sharma et al.<sup>12</sup>, Bridge et al.<sup>29</sup>, Ipser et al.<sup>30</sup> o Hetrick et al.<sup>21</sup> no se halló ningún caso de suicidio entre los participantes en ninguno de los dos brazos de tratamiento (antidepresivo o placebo).



En la revisión de estudios observacionales citada previamente el riesgo de suicidios completados fue más de 5 veces superior con ISRS (OR 5,81 IC95% 1,57-21,51)<sup>28</sup>.

> Según evidencia de tipo observacional, los ISRS aumentan de manera significativa el riesgo de suicidio frente a su no utilización.

#### Abandono de tratamiento por eventos adversos

La revisión de Locher et al., publicada en 2017, que incluyó estudios llevados a cabo en niños y adolescentes con trastorno depresivo, trastorno de ansiedad, trastorno obsesivo compulsivo y trastorno de estrés postraumático, encontró que el riesgo de abandono por eventos adversos era un 79% superior en los tratados con ISRS/IRSN en comparación con placebo (RR 1,79 IC95% 1,38-2,32)<sup>31</sup>.

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<sup>23</sup>. Para los trastornos de ansiedad, una revisión halló un aumento del riesgo con ISRS, pero no con IRSN ni antidepresivos tricíclicos<sup>24</sup>. Tampoco halló diferencias estadísticamente significativas al estudiar cada fármaco de forma individual. Otra revisión en trastornos de ansiedad halló un aumento del riesgo para antidepresivos en general (RR 1,91 IC95% 1,20-3,05), y específicamente para sertralina y fluoxetina<sup>30</sup>. En el trastorno depresivo, la revisión de Cipriani et al. mostró un aumento de los abandonos con imipramina (OR 5,49 IC95% 1,96-20,86), venlafaxina (OR 3,19 IC95% 1,01-18,70) y duloxetina (OR 2,8 IC95% 1,20-9,42), pero no con el resto de antidepresivos evaluados<sup>26</sup>.

En la revisión y metanálisis en red de Zhou et al., de los 37 ensayos que comparan antidepresivos frente a placebo en niños y adolescentes, solo encontraron un aumento estadísticamente significativo de los abandonos por cualquier causa al comparar la imipramina con placebo (OR 2,51 IC95% 1,26-6,24)<sup>27</sup>. Se clasificó la calidad de la evidencia para esta comparación como moderada, y para el resto de comparaciones de baja o muy baja.

> La evidencia procedente de ensayos clínicos muestra que de manera general los antidepresivos se asocian a abandonos por eventos adversos.

#### Eventos adversos graves

La revisión sistemática de Locher et al. publicada en 2017 analizó el riesgo de eventos adversos graves con el uso de ISRS y IRSN en niños y adolescentes<sup>31</sup>. Identificó 36 ECA con 6.778 participantes, 51,4% mujeres, con una edad media de 12,9 (DE 5,1) años. Se encontró un mayor riesgo de eventos adversos graves con ISRS (RR 1,71 IC95% 1,22-2,40; NNH calculado 41 IC95% 21-133), con IRSN (RR 2,10 IC95% 1,19-3,69; NNH calculado 42

## El riesgo de ideación suicida es más de 3 veces superior con ISRS o IRSN en comparación con placebo

### Los ISRS aumentan el riesgo de suicidio según la evidencia observacional

### Los ISRS e IRSN se asocian a un aumento del riesgo de eventos adversos graves

IC95% 17-243), y con cualquiera de los dos grupos farmacológicos (RR 1,76 IC95% 1,34-2,32) al compararlos frente a placebo.

> El uso de ISRS e IRSN se asocia a un aumento relevante del riesgo de sufrir eventos adversos graves.

#### Recomendaciones de instituciones sanitarias

La EMA recomienda no utilizar ISRS e IRSN en niños y adolescentes fuera de las indicaciones autorizadas. En caso de que en base a las necesidades individuales se considere necesario su uso, recomienda vigilar estrechamente al paciente para detectar la aparición de conductas suicidas, autolesividad u hostilidad, especialmente al inicio del tratamiento. Así mismo, se indica que no se debe interrumpir el tratamiento sin consultar con el médico, debido a la posible aparición de síndrome de abstinencia, y que, en caso de iniciarse la discontinuación, la dosis se debe reducir gradualmente durante varias semanas o meses<sup>8</sup>.

La guía NICE sobre depresión en niños y jóvenes publicada en 2019 establece lo siguiente:

“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<sup>32</sup>.

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<sup>32</sup>.”

La guía sobre trastornos de ansiedad en niños y adolescentes de la American Academy of Child & Adolescent Psychiatry recomienda que se ofrezca terapia cognitivo conductual (1B: recomendación de moderada calidad de evidencia) o ISRS (1B), de forma individual o preferentemente combinados (2C: sugerencia de baja calidad de evidencia), 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<sup>33</sup>. 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>24,31</sup>.

La fluoxetina es el único fármaco aprobado para el tratamiento del trastorno depresivo en niños y adolescentes. La ficha técnica establece que solo está indicada en niños mayores de 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<sup>34</sup>. La fluoxetina también está autorizada para el tratamiento del trastorno obsesivo-compulsivo y bulimia nerviosa en adultos, pero no en población pediátrica.

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

---

**La EMA recomienda no utilizar ISRS e IRSN en niños y adolescentes fuera de las indicaciones autorizadas**

---

**La fluoxetina es el único fármaco aprobado para el tratamiento del trastorno depresivo en niños y adolescentes**

---

**La sertralina está indicada en pacientes de 6 a 17 años con trastorno obsesivo compulsivo**

---

**En caso de emplearse debe supervisarse cuidadosamente la aparición de tendencias suicidas**

---

compulsivo. Los comportamientos relacionados con el suicidio (intentos e ideas de suicidio) y la hostilidad (mayoritariamente agresión, comportamientos oposicionistas 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<sup>35</sup>.



La atomoxetina está indicada en el tratamiento del trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH) en pacientes desde los seis años de edad. Sin embargo, se desarrolló inicialmente como antidepresivo, y también se notificaron comportamientos suicidas (intentos de suicidio e ideas de suicidio) en pacientes tratados con atomoxetina, por lo que se le aplican las mismas advertencias. La ficha técnica especifica que "en los pacientes que están siendo tratados de TDAH con atomoxetina debe vigilarse cuidadosamente la aparición o el empeoramiento del comportamiento suicida"<sup>36</sup>.

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.

### Conclusiones

**El suicidio es una de las principales causas de mortalidad en población infantil y adolescente, suponiendo por tanto un problema de salud pública de magnitud considerable en esta población.**

La evidencia actual indica que los antidepresivos aumentan el riesgo de tendencias suicidas en niños y adolescentes, por lo que debería limitarse su uso en esta población y emplearse únicamente en las indicaciones autorizadas. Este riesgo se debe especialmente al aumento de ideación suicida. La evidencia indirecta muestra que el riesgo de tendencias suicidas sería superior con venlafaxina. No existe evidencia suficiente de que ningún fármaco reduzca el riesgo de que se produzcan.

Existe amplia evidencia de que los antidepresivos aumentan el riesgo de eventos adversos graves y abandonos por eventos adversos en cualquier indicación en comparación con placebo.

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.

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. Aunque el riesgo con el uso de antidepresivos a más largo plazo es incierto, no puede descartarse la posible aparición de eventos adversos.

El sesgo de publicación en los resultados de seguridad (incluyendo la no publicación de estudios y la publicación selectiva de datos), la escasa transparencia para el acceso a los datos individuales de los ensayos clínicos con medicamentos o la publicación de datos o análisis sesgados 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.



### Apéndice A. Resumen de la evidencia sobre los efectos adversos relacionados con suicidios y eventos adversos graves con el uso de antidepresivos en niños y adolescentes.

VARIABLES DE RESULTADO	GLOBAL	TRASTORNO DEPRESIVO	TRASTORNO DE ANSIEDAD	OTRAS INDICACIONES
Suicidios	No se han encontrado casos			
Tendencias suicidas	Sharma 2016 (11 ECA, CSR): ISRS/IRSN: OR 2,39 (IC95% 1,31-4,33) Bridge 2007 (27 ECA): ISRS/NEF/VEN/MIR: RR 1,7 (IC95% 1,1-2,7)	Hetrick 2012 (18 ECA): ISRS/IRSN/REB/BUP/AGO/MIR: OR 1,58 (IC95% 1,02-2,45) Bridge 2007 (15 ECA): ISRS/NEF/VEN/MIR: NS <b>Por fármacos individuales:</b> Zhou 2020 (37 ECA): Venlafaxina: OR 8,31 (IC95% 1,92-343,17) <b>Resto de fármacos: NS</b> Hetrick 2021: Venlafaxina: OR 13,84 (IC95% 1,79-106,90) Análisis sensibilidad: Paroxetina: OR 2,55 (IC95% 1,08-6,02) <b>Resto de fármacos: NS</b> Cipriani 2016 (30 ECA): Venlafaxina: OR 0,13 (IC95% 0,0-0,55) (placebo vs venlafaxina) <b>Resto de fármacos: NS</b>	Bridge 2007 (6 ECA): ISRS/NEF/VEN/MIR: NS Dobson 2019 (16 ECA): ISRS: Log OR -1,0 (ICr95% -4,7 a 2,2) IRSN: Log OR -0,6 (ICr95% -2,8 a 1,2) AT: Log OR -25,1 (ICr95% -57,4 a -4,5) <b>Por fármacos individuales:</b> Dobson 2019: Paroxetina: Log OR -20,0 (ICr95% -60,4 a -1,7) Sertralina: Log OR 19,8 (ICr95% 0,7-61,7) <b>Resto de fármacos: NS</b>	TOC: Bridge 2007 (6 ECA): ISRS/NEF/VEN/MIR: NS
Intento autolítico	Sharma 2016 (11 ECA, CSR): ISRS/IRSN: OR 1,85 (IC95% 0,90-3,83)	Bridge 2007 (15 ECA): ISRS/NEF/VEN/MIR: NS	Bridge 2007 (6 ECA): ISRS/NEF/VEN/MIR: NS	TOC: Bridge 2007 (6 ECA): ISRS/NEF/VEN/MIR: NS
Ideaación suicida	Sharma 2016 (11 ECA, CSR): ISRS/IRSN: OR 3,29 (IC95% 1,25-8,62)	Bridge 2007 (15 ECA): ISRS/NEF/VEN/MIR: NS	Bridge 2007 (6 ECA): ISRS/NEF/VEN/MIR: NS	TOC: Bridge 2007 (6 ECA): ISRS/NEF/VEN/MIR: NS
Eventos adversos graves	Locher 2017 (36 ECA): ISRS/IRSN: RR 1,76 (IC95% 1,34-2,32) ISRS: RR 1,71 (IC95% 1,22-2,40) IRSN: RR 2,10 (IC95% 1,19-3,69)	Locher 2017 (14 ECA): ISRS/IRSN: RR 1,99 (IC95% 1,33-2,97) ISRS: RR 1,72 (IC95% 1,12-2,63) n=11 IRSN (3 ECA): RR 4,43 (IC95% 1,73-11,32)	Locher 2017 (6 ECA): ISRS/IRSN: NS ISRS (2 ECA): NS IRSN (4 ECA): NS	TOC: Locher 2017 (2 ECA): ISRS: NS TEPT: Locher 2017 (1 ECA): ISRS: NS
Abandonos por eventos adversos (tolerabilidad)	Locher 2017 (33 ECA): ISRS/IRSN: RR 1,79 (IC95% 1,38-2,32) ISRS (27 ECA): RR 1,84 (IC95% 1,38-2,44) IRSN (6 ECA): RR 1,56 (IC95% 0,83-2,94)	Locher 2017 (17 ECA): ISRS/IRSN: RR 1,68 (IC95% 1,20-2,28) ISRS: RR 1,40 (IC95% 0,99-1,98) IRSN: RR 2,95 (IC95% 1,65-5,40) <b>Por fármacos individuales:</b> Cipriani 2016 (30 ECA): Duloxetina: OR 2,8 (IC95% 1,20-9,42) Venlafaxina: OR 3,19 (IC95% 1,01-18,70) Imipramina: OR 5,49 (IC95% 1,96-20,86) <b>Resto de fármacos: NS</b> Zhou 2020 (37 ECA): Abandono por cualquier causa: Imipramina: OR 2,51 (IC95% 1,26-6,24) <b>Resto de fármacos: NS</b>	Dobson 2019 (16 ECA): ISRS: Log OR -1,8 (ICr95% -3,4 a -0,4) IRSN: Log OR 0,4 (ICr95% -0,9 a 1,7) AT: Log OR -0,8 (ICr95% -5,0 a 3,3) <b>Fármacos individuales: NS</b> Locher 2017 (10 ECA): ISRS/IRSN: RR 1,38 (IC95% 0,73-2,60) ISRS: RR 3,45 (IC95% 1,34-8,86) IRSN: RR 0,78 (IC95% 0,39-1,56) <b>Por fármacos individuales:</b> Ipser 2019 (20 ECA): Todos: RR 1,81 (IC95% 1,2-3,05) Sertralina: RR 2,60 (IC95% 3,14-10,25) Fluoxetina: RR 3,43 (IC95% 1,10-6,15) <b>Resto de fármacos: NS</b>	TDH: Cortese 2018 (1 ECA): NS TEPT: Locher 2017 (1 ECA): ISRS: NS TOC: Locher 2017 (7 ECA): ISRS: RR 3,59 (IC95% 1,89-6,84)

a: CIT, CLO, DESV, DUL, ESC, FLU, IMIP, MIR, NEF, PAR, SER, b: FLU, SER, CIT, ESC, MIR, DESV, VIL, DUL, VOR, c: FLU, DUL, SER, CIT, ESC, PAR, IMIP, CLO, d: DUL, VEN, IMIP, e: FLU, DES, MIR, SER, CIT, ESC, PAR, NEF, AMI, CLO, f: NEF, VIL, NOR, FLU, MIR, DESV, CIT, DUL, VEN, AMI, PAR, ESC, SER, CLO, DES, g: FLUV, FLU, PAR, SER, DUL, VEN, CLO, IMIP, h: FLUV, PAR, CLO, VEN.

AGO: agomelatina; AMI: amitriptilina; AT: antidepresivos tricíclicos; BUP: bupropion; CIT: citalopram; CLO: clomipramina; DESV: desvenlafaxina; DUL: duloxetina; ECA: ensayo clínico aleatorizado; 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; REB: reboksetina; RR: riesgo relativo; SER: sertralina; TDH: trastorno por déficit de atención/hiperactividad; TEPT: trastorno de estrés posttraumático; TOC: trastorno obsesivo compulsivo; VEN: venlafaxina; VIL: vilazodona; VOR: vortioxetina



## Bibliografía

1. Instituto Nacional de Estadística (INE).
2. Thapar A, Collishaw S, Pine DS, et al. Depression in adolescence. *Lancet*. 2012;379:1056-67.
3. Navarro-Gómez N. El suicidio en jóvenes en España: cifras y posibles causas. Análisis de los últimos datos disponibles. *Clínica y Salud*. 2017;28:25-31.
4. Teicher MH, Glod C, Cole JO. Emergence of intense suicidal preoccupation during fluoxetine treatment. *Am J Psychiatry*. 1990;147:207-10.
5. 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.
6. 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.
7. MHRA. Report of the CSM Expert Working Group on the Safety of Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Antidepressants.
8. European Medicines Agency (EMA). Serotonin-specific reuptake inhibitors and serotonin-noradrenaline reuptake inhibitors. 2005.
9. 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.
10. 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.
11. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Nota informativa. Uso de medicamentos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y otros anti-depresivos en niños y adolescentes. Ref: 2005/09.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. Base de datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria (BIFAP). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).
19. Hammad TA. Relationship between psychotropic drugs and pediatric suicidality. Silver Spring, MD: Food and Drug Administration (FDA). 2004.
20. Food and Drug Administration (FDA). Suicidality and antidepressant drugs (2006).
21. 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.
22. Hetrick S, McKenzie J, Bailey A, et al. New generation antidepressants for depression in children and adolescents: a network meta-analysis (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;5:CD013674.
23. Boaden K, Tomlinson A, Cortese S, et al. Antidepressants in Children and Adolescents: Meta-Review of Efficacy, Tolerability and Suicidality in Acute Treatment. *Front Psychiatry*. 2020;11:717.
24. 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.
25. Williams K, Brignell A, Randall M, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for autism spectrum disorders (ASD). *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;8:CD004677.



26. 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.

27. 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.

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.

29. 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.

30. Ipser JC, Stein DJ, Hawkrigde S, et al. Pharmacotherapy for anxiety disorders in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;3:CD005170.

31. 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.

32. Depression in children and young people: identification and management. NICE guideline. Published: 25 June 2019.

33. 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.

34. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos. Ficha técnica fluoxetina 20 mg caps.

35. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica Besitrán 50 mg comp®.

36. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica Atamax 10 mg caps®.



**Servicio Navarro de Salud  
Osasunbidea**

**ISSN**

1138-1043

**DEPÓSITO LEGAL**

NA-1263/1997

**INFORMACIÓN Y SUSCRIPCIONES**

Servicio Navarro de Salud / Osasunbidea  
Plaza de la Paz, s/n  
31002 Pamplona  
T 848429047  
F 848429010

**E-mail**

farmacia.atprimaria@cfnavarra.es

**Web**

www.bit.navarra.es

**COMITÉ EDITORIAL**

**PRESIDENTE**

Antonio López Andrés

**VOCALES**

M<sup>a</sup> José Ariz Arnedo  
Miguel Ángel Imízcoz Zubizaray  
Idoia Gaminde Inda  
Rodolfo Montoya Barquet  
Luis Carlos Saiz Fernández  
Leire Leache Alegría  
Iván Méndez López  
Gabriela Elizondo Rivas  
Juan Simó Miñana  
Amaya Echeverría Gorriti

**EDITOR**

Javier Garjón Parra