

# EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas

[www.evidenciasenpediatria.es](http://www.evidenciasenpediatria.es)

## Artículos Valorados Críticamente

### Antidepresivos en niños mayores y adolescentes: algo de luz en zona de sombras

Fernández Rodríguez M<sup>1</sup>, María Jesús Esparza Olcina MJ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>CS de Potes. Madrid. España.

<sup>2</sup>CS Barcelona. Móstoles Madrid. España.

Correspondencia: Mercedes Fernández Rodríguez, [mer763@hotmail.com](mailto:mer763@hotmail.com)

---

**Palabras clave en inglés:** adolescent; child; antidepressant agents/administration & dosage; antidepressant agents/adverse effects.

**Palabras clave en español:** adolescente; niño; antidepresivos/administración; antidepresivos/efectos adversos.

**Fecha de recepción:** 2 de enero de 2017 • **Fecha de aceptación:** 4 de enero de 2017

**Fecha de publicación del artículo:** 11 de enero de 2017

---

Evid Pediatr. 2017;13:4.

#### CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Fernández Rodríguez M, Esparza Olcina MJ. Antidepresivos en niños mayores y adolescentes: algo de luz en zona de sombras. Evid Pediatr. 2017;13:4.

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín de novedades en <http://www.evidenciasenpediatria.es>

---

Este artículo está disponible en: [artículo está disponible en: http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2017;13:4](http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2017;13:4)

©2005-17 • ISSN: 1885-7388

# Antidepresivos en niños mayores y adolescentes: algo de luz en zona de sombras

Fernández Rodríguez M<sup>1</sup>, María Jesús Esparza Olcina MJ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>CS de Potes. Madrid. España.

<sup>2</sup>CS Barcelona. Móstoles Madrid. España.

Correspondencia: Mercedes Fernández Rodríguez, mer763@hotmail.com

**Artículo original:** Cipriani A, Zhou X, Del Giovane C, Hetrick SE, Qin B, Whittington 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.

## Resumen

**Conclusiones de los autores del estudio:** la fluoxetina es probablemente la mejor opción entre los antidepresivos cuando el tratamiento farmacológico esté indicado en la depresión mayor en niños y adolescentes.

**Comentario de los revisores:** los estudios sobre el uso de antidepresivos en niños y adolescentes presentan limitaciones en la calidad y diferencias que dificultan su comparación. Cuando se plantee el tratamiento farmacológico, se debe considerar su efecto limitado y los efectos adversos. Se debe hacer seguimiento y valorar el posible riesgo de suicidio. El antidepresivo con mejor balance riesgo beneficio en la depresión mayor es la fluoxetina, aunque serían necesarios más ensayos para establecer el lado dominante de este balance.

**Palabras clave:** adolescente; niño; antidepresivos/administración; antidepresivos/efectos adversos.

## Antidepressants in children and adolescents: some light in the dark side

### Abstract

**Authors' conclusions:** fluoxetine is probably the best option among antidepressant agents when pharmacological treatment is indicated for major depressive disorders in children and adolescents.

**Reviewers' commentary:** studies on the use of antidepressants in children and adolescents have limitations on quality and differences that make it difficult to compare. When pharmacological treatment is considered, the limited effect and adverse effects should be taken into account. Follow up and assessment of the potential risk of suicide should be accomplished. The antidepressant with the best benefit risk balance in major depression is fluoxetine, although more studies are needed to establish the dominant side of this balance.

**Key words:** adolescent; child; antidepressant agents/administration & dosage; antidepressant agents/adverse effects.

## RESUMEN ESTRUCTURADO

**Objetivo:** comparar y jerarquizar antidepresivos (AD) y placebo para el tratamiento de la depresión mayor (DeprM) en niños y adolescentes.

**Diseño:** revisión sistemática (RS), con metanálisis (MA) en red.

**Fuentes de datos:** se investigaron PubMed, Biblioteca Cochrane, Web of Science, Embase, CINAHL, PsycINFO y LILACS hasta el 31 de mayo de 2015. También las páginas web de las agencias reguladoras y compañías farmacéuticas y los

registros internacionales de ensayos clínicos (EC). Se contactó con autores y fabricantes para completar datos y conseguir estudios no publicados. No hubo restricción de idioma. Se utilizaron descriptores para localizar estudios de comparación de AD con placebo o con otro AD en el tratamiento de niños y adolescentes de entre 9 y 18 años, con el diagnóstico de DeprM.

**Selección de estudios:** se incluyeron estudios en los que se administraron 14 AD en dosis terapéuticas. Se incluyeron estudios con pacientes con comorbilidad. Se excluyeron los EC de DeprM resistente al tratamiento, o si este era inferior

a cuatro semanas o la muestra inferior a diez pacientes. Utilizaron la herramienta Cochrane para detectar riesgo de sesgo. Las discrepancias se resolvieron por consenso y arbitraje. Se localizaron 165 artículos elegibles, se incluyeron 31 que describían 34 EC con 5260 pacientes, comparando 14 AD o placebo.

**Extracción de datos:** cuatro investigadores extrajeron las puntuaciones de las escalas Children's Depression Rating Scale Revised (CDRS-R), Hamilton Depression Rating Scale (HAMD), Beck Depression Inventory y el Children's Depression Inventory. Se realizó un MA de comparaciones de dos en dos, con modelo de efectos aleatorios. La diferencia de medias estandarizada (DME) fue la medida del efecto para resultados continuos y la *odds ratio* (OR) para resultados dicotómicos. La heterogeneidad se valoró para cada comparación con el estadístico  $I^2$  y el valor de *p*. El sesgo de publicación se midió con el diagrama de embudo y el test de Egger, si había por lo menos diez estudios.

Se realizó un MA de efectos aleatorios en red, con análisis bayesiano, resumiendo la DME u OR y sus intervalos de credibilidad del 95% (ICr 95). Se valoró la calidad de la evidencia con el método GRADE.

Se estudiaron subgrupos del MA en red según sexo, edad, duración del tratamiento, severidad de los síntomas, comorbilidad psiquiátrica, calidad del estudio, tamaño de la muestra y financiación. También se realizó análisis de sensibilidad.

**Resultados principales:** todos los AD excepto la clomipramina tenían por lo menos un EC comparando con placebo y cinco fármacos se compararon directamente por lo menos con otro fármaco. Eficacia: solo la fluoxetina fue mejor que el placebo (DME: -0,51; ICr 95: -0,99 a -0,03); tolerabilidad: la fluoxetina fue mejor que la duloxetina (OR: 0,31; ICr 95: 0,13 a 0,95) y la imipramina (OR: 0,23; ICr 95: 0,04 a 0,78). Los pacientes tratados con imipramina, venlafaxina y duloxetina interrumpieron más el tratamiento por efectos adversos que los tratados con placebo, con OR respectivamente de 5,49 (ICr 95: 1,96 a 20,86); 3,19 (ICr 95: 1,01 a 18,70) y 2,80 (ICr 95: 1,20 a 9,42). Clasificados los tratamientos según eficacia y tolerabilidad, el más eficaz fue la fluoxetina (76,6%) y el menos eficaz la nortriptilina (3,7%), y en cuanto a tolerabilidad fue mejor la fluoxetina (75,7%) y el peor fue la imipramina (13,1%). Respecto a conducta o ideación suicida, solo la venlafaxina tuvo un riesgo significativamente superior al placebo (OR: 0,13; ICr 95: 0,00 a 0,55) y a otros cinco AD.

Ni el análisis por subgrupos ni el análisis de sensibilidad modificó el resultado. La calidad de la evidencia fue considerada muy baja para la mayoría de las comparaciones.

**Conclusión:** la fluoxetina es la mejor opción entre los AD cuando el tratamiento farmacológico esté indicado en la DeprM en niños y adolescentes.

**Conflicto de intereses:** once de los autores declaran no tener conflictos de intereses, mientras que ocho refieren sus conflictos en el texto.

**Fuente de financiación:** Fondos del Programa de Investigación Nacional Básica de China (Programa 973).

## COMENTARIO CRÍTICO

**Justificación:** la DeprM es un trastorno cuya prevalencia aumenta con la edad, por encima del 2% en los mayores de cinco años y hasta el 5% en el adolescente, y presenta variaciones geográficas y por sexo<sup>1</sup>. El tratamiento recomendado es la psicoterapia; si no hay respuesta o si la DeprM es moderada-grave se considera el uso de AD. Los AD se asocian a efectos adversos graves (EA); a pesar de ello la prescripción de AD en estas edades se ha ido incrementando<sup>2,3</sup>. Este estudio valora la eficacia, seguridad y jerarquización entre AD.

**Validez o rigor científico:** este estudio cumple con rigor los criterios de calidad de un MA en red. Las limitaciones para la validez interna se deben a baja calidad de los estudios primarios (solo el 12% tenían un bajo riesgo de sesgo), y a la posibilidad de que existan sesgos de confusión por falta de similitud y de consistencia. Aunque se incluyeron en el análisis por subgrupos, el 65% de los estudios estaban financiados por la industria farmacéutica.

Se valoró la heterogeneidad y esta no parece afectar los resultados globales, pero no se puede excluir que haya factores no conocidos (el 26,5% de los estudios no aportaron todos los datos clínicos y demográficos) que puedan actuar como modificadores de efecto. La presencia de inconsistencia entre las comparaciones directas e indirectas puede sesgar los resultados. Para el fármaco con más ensayos, la fluoxetina, estos tuvieron un riesgo de sesgo moderado y las comparaciones tuvieron una heterogeneidad elevada.

A pesar de que no se detecta, no se puede excluir el sesgo de publicación, la figura del MA en red es asimétrica y con pocos estudios en la mayoría de las comparaciones.

En relación a la validez externa, se ha excluido a pacientes sin diagnóstico de depresión mayor, con clínica leve y con DeprM resistente y solo el 12% de los ensayos se realizaron en Europa. Esta exclusión podría implicar una sobreestimación del efecto global o para ciertos AD.

**Importancia clínica:** la eficacia de la fluoxetina frente al placebo fue moderada (DME: -0,51; IC 95: -0,99 a -0,03), el intervalo de credibilidad fue amplio, expresando incertidumbre en el resultado. La medida empleada, el cambio en la puntuación de la depresión con la escala CDRS-R, tiene menos relevancia clínica que otras escalas (de adaptación funcional: CGAS o la percepción de mejoría por parte del paciente).

La tolerancia de la fluoxetina fue superior a la de la duloxetina y la imipramina. Los efectos adversos frente a placebo fueron superiores con imipramina, venlafaxina y duloxetina. La amplitud de los intervalos de credibilidad puede relacionarse con el escaso número de estudios.

El riesgo de suicidio la ideación se asoció a la venlafaxina. Aunque no hubo diferencias significativas con otros AD, puede existir una infraestimación del riesgo por falta de registro.

Un MA de 2012<sup>4</sup> valora los nuevos AD. El efecto en la reducción de los síntomas de depresión (CDRS-R), es pequeño, DM: -3,51, en una escala de 7 a 113, IC 95: -4,55 a -2,47. Coinciden con el MA en red en la mejoría de las tasas de remisión (de 380 por 1000 a 448 por 1000). También demuestran incremento del riesgo global de suicidio: riesgo relativo (RR): 1,58; IC 95: 1,02 a 2,45. La fluoxetina fue el AD más eficaz, (en MA de tres estudios): DM: -5,63; IC 95: -7,39 a -3,86, con pocos efectos adversos: RR: 1,19; IC 95: 1,05 a 1,35, y con un riesgo de suicidio no significativo. El riesgo de suicidio más elevado también fue con la venlafaxina: RR: 12,93; IC 95: 1,71 a 97,82.

**Aplicabilidad en la práctica clínica:** los efectos de los AD en la población infantojuvenil en la reducción de síntomas de depresión mayor son pequeños. Existe un incremento de EA y del riesgo de suicidio, por lo que su prescripción se debe

basar en el balance riesgo beneficio (R/B). Los expertos aconsejan que si se inicia el tratamiento se realice un estrecho seguimiento. La fluoxetina ha demostrado el mejor balance R/B y es el único AD autorizado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) para la DepM en < 18 años. No obstante, dada la baja calidad de los estudios existentes, los datos de eficacia podrían estar sobrestimados y los de seguridad infraestimados. Cualquier prescripción debería incluir información sobre estas dudas.

**Conflicto de intereses de las autoras del comentario:** no existe.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ferrari AJ, Charlson FJ, Norman RE, Flaxman AD, Patten SB, Vos T, et al. The epidemiological modelling of major depressive disorder: application for the Global Burden of Disease Study 2010. *PLoS One*. 2013;29;8:e69637.
2. Depression in children and young people: identification and management. Clinical guideline [CG28]. En: National Institute for Health and Clinical Excellence [en línea] [consultado el 02/01/2017]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg28>
3. Bachmann CJ, Aagaard L, Burcu M, Glaeske G, Kalverdijk LJ, Petersen I, et al. Trends and patterns of antidepressant use in children and adolescents from five western countries, 2005-2012. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2016; 26:411-9.
4. Hetrick SE, McKenzie JE, Cox GR, Simmons MB, Merry SN. Newer generation antidepressants for depressive disorders in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Nov 14;11:CD004851.