



Revista de la Asociación Española de Neuropsiquiatría  
ISSN: 0211-5735  
redaccion@RevistaAEN.es  
Asociación Española de Neuropsiquiatría  
España

Healy, David; Le Noury, Joanna; Jureidini, Jon  
Los antidepresivos en pediatría: ¿el mayor fracaso de la asistencia sanitaria?  
Revista de la Asociación Española de Neuropsiquiatría,  
vol. 38, núm. 133, 2018, Enero-Junio, pp. 195-216  
Asociación Española de Neuropsiquiatría  
España

DOI: <https://doi.org/10.4321/S0211-57352018000100011>

Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=265058335012>

- ▶ [Cómo citar el artículo](#)
- ▶ [Número completo](#)
- ▶ [Más información del artículo](#)
- ▶ [Página de la revista en redalyc.org](#)



Sistema de Información Científica Redalyc  
Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal  
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso  
abierto

# Los antidepresivos en pediatría: ¿el mayor fracaso de la asistencia sanitaria?

Antidepressants in pediatrics: the greatest failing in health care?

DAVID HEALY<sup>a</sup>, JOANNA LE NOURY<sup>a</sup>, JON JUREIDINI<sup>b</sup>

*(a) Department of Psychiatry, Bangor, Wales, Reino Unido.*

*(b) Critical and Ethical MH Research Group, Robinson Research Institute, University of Adelaide, Australia.*

*Correspondencia: David Healy (david.healy54@googlemail.com)*

Recibido: 01/02/2018; aceptado: 20/03/2018

**Resumen:** Se dice que los servicios de salud mental infantil son el mayor fracaso de la sanidad británica; en particular, en lo que respecta al tratamiento de la depresión y las conductas suicidas en niños y adolescentes. El uso de los antidepresivos en niños y adolescentes ilustra la mayor brecha existente en los servicios sanitarios entre práctica médica y evidencias científicas, entre estudios de diseño abierto que reivindican beneficios y un gran número de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que señalan lo contrario, y entre los estudios ECA tal como se publican y publicitan y lo que en realidad demuestran sus datos. Sin embargo, los antidepresivos se usan de forma habitual y, probablemente, son los fármacos más prescritos en la adolescencia. Se examina el contexto del uso de antidepresivos en la infancia, el análisis de las pruebas, los daños y riesgos, el aumento de conductas suicidas y otras cuestiones de práctica clínica asociadas. El lugar para la clínica de los ISRS puede estar asociado a su posible efecto "serénico", distinto al efecto ansiolítico de las benzodiazepinas y antipsicóticos. Considerar este "principio terapéutico" como resultado primario permitiría una mejor comprensión de los datos de los ensayos clínicos y una práctica clínica más equilibrada en su balance riesgo/beneficio. Su aplicación obligaría

a un trabajo colaborativo con los pacientes y a un importante grado de autonomía respecto a lo que recogen las guías clínicas. Se analizan los problemas generales de los servicios sanitarios, su sostenibilidad, la promoción de la salud y el uso de medicamentos, ilustrado por el diagnóstico y tratamiento de la depresión infanto-juvenil y otras afecciones, como la osteoporosis, el asma o la hipertensión arterial. Finalmente, se aboga por una campaña de acceso libre a los datos de los ensayos clínicos.

**Palabras clave:** depresión, conducta suicida, niños y adolescentes, antidepresivos, ISRS.

**Abstract:** Children's mental health services are said to be the biggest failure in Britain's National Health Service, specially, with regard to the treatment of depression and suicidal behaviour in children and adolescents. The use of antidepressants in children and adolescents shows the largest gap existing in health services between clinical practice and scientific evidence, among open label studies that claim its benefits and a big number of randomized controlled trials (RCTs) that indicate the opposite, and among RCTs as they are published and advertised and what their data actually prove. However, antidepressants are commonly used and they probably are the most prescribed drugs in adolescents. The context of antidepressant use during childhood, the evidence analysis, the harms and risks, the increase of suicidal events, and other issues related to clinical practice are addressed. The place of SSRIs in clinical practice might be related to their potential serenic effect, different from the anxiolytic effect of benzodiazepines and antipsychotics. If "this therapeutic principle" were considered as primary outcome, it would allow a better understanding of RCT data and a clinical practice based on a more balanced risk-benefit ratio. Its application would require a collaborative work with patients and a significant degree of autonomy with regards to what is included in the clinical guidelines. The paper examines general troubles of healthcare services, their sustainability, health promotion, and drug use, comparing the diagnosis and treatment of child and youth depression with those of osteoporosis and other diseases, like asthma and high blood pressure. Finally, a free access campaign to clinical trial data is advocated.

**Key words:** depression, suicidal behaviour, children and adolescents, antidepressants, SSRIs.

## INTRODUCCIÓN

EN OCTUBRE DE 2016, EL MINISTRO DE SANIDAD BRITÁNICO, Jeremy Hunt, declaró que los servicios de salud mental infantil eran el mayor fracaso del Servicio Nacional de Salud de Gran Bretaña. Consideraba que la depresión en la infancia y la adolescencia era uno de los mayores problemas que afrontaban estos servicios. La

cobertura periodística de las declaraciones de Hunt subrayó que la situación era preocupante, ya que, pese a que ya se había aumentado sustancialmente la financiación de dichos servicios, algunos menores habían intentado suicidarse mientras permanecían en lista de espera para ser atendidos (1).

Las quejas sobre el fracaso de los sistemas sanitarios en Europa, Australia y Norteamérica son generalizadas. Es frecuente que los problemas se atribuyan al envejecimiento de la población y, por esta razón, se da por hecho que el coste de la atención médica seguirá creciendo en la medida en que nos esforcemos en satisfacer las nuevas necesidades que se detectan en estos pacientes.

Los temas relacionados con el envejecimiento poco tienen que ver con los servicios de salud mental infantil. Por eso mismo, las dificultades que parecen afrontar estos últimos pueden ofrecernos una perspectiva más general de la naturaleza de las dificultades de los servicios de salud, dejando a un lado factores de confusión propios de la asistencia a la tercera edad.

En este artículo revisaremos un aspecto de las dificultades de los servicios infanto-juveniles: la historia de la depresión infantil y los intentos de tratarla. Terminaremos comparando los servicios infanto-juveniles de salud mental con los servicios para el manejo de la osteoporosis, lo que permitirá al lector considerar hasta qué punto las dificultades de nuestros servicios de salud proceden de las necesidades de una población envejecida o de otros factores, como los que se desvelan en la historia del tratamiento de la depresión infantil.

#### LOS INICIOS DEL USO DE ANTIDEPRESIVOS EN NIÑOS

El primer antidepresivo tricíclico, la imipramina, se comercializó en 1958. Su descubridor, Roland Kuhn, insistió en que se trataba de un tratamiento para la depresión endógena o depresión vital –también llamada melancolía– (2). En 1960 no se pensaba que los niños pudieran sufrir depresión endógena, pero la esposa de Kuhn, Verbena, afirmó en la década de los sesenta que la imipramina podía ser beneficiosa para algunos niños, por eso se la cita como pionera al señalar la necesidad de identificar y tratar la depresión en niños y adolescentes. Una revisión de sus notas clínicas sugiere que los niños que trató con buenos resultados sufrían de cuadros como la encopresis, que, aunque en algún momento pudiera ser así, hoy no se considerarían casos de depresión enmascarada. La respuesta de estas dolencias a la imipramina no se consideraría hoy en día una respuesta “antidepresiva”.

En la década de los sesenta, se encontraron otros usos destacados para la imipramina, como la ansiedad de separación y los ataques de pánico en menores (3). Pero entre 1960 y 1980, los trastornos depresivos, incluso en adultos, y el uso de antidepresivos eran los parientes pobres de la ansiedad y las benzodiazepinas. El

sufrimiento emocional en la infancia (la depresión) y su tratamiento estaba más desatendido aún que la depresión en adultos, pues se sostenía que los niños podían estar ansiosos pero no padecer de depresión endógena. El hecho de que los 15 ensayos controlados y aleatorizados (ECA) en menores con antidepresivos tricíclicos y afines durante el período de 1960 a 1990 resultaran todos ellos negativos (4) parecía respaldar esta opinión.

La imipramina continuó usándose en dosis bajas para la enuresis debido a sus propiedades de inhibidor de la recaptación de las catecolaminas. Como la clomipramina se había ganado la reputación de mejorar el trastorno obsesivo compulsivo (TOC) en adultos, en la década de 1980, Judith Rapoport demostró que también podía ser beneficiosa en el TOC pediátrico, mientras la desimipramina, un inhibidor de la recaptación de catecolamina, no lo era (5). Fue el punto de partida de un conjunto de ensayos sobre el TOC pediátrico que se realizaron a mediados de los noventa con inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS).

## EL ORIGEN DE LOS ISRS

La clomipramina era, entre los antidepresivos tricíclicos, el inhibidor más potente de la recaptación de serotonina. Su uso en Europa en los años sesenta, en la depresión y otros trastornos como el TOC, llevó a Arvid Carlsson a observar que, mientras que los inhibidores de la recaptación de las catecolaminas eran más energizantes o activadores, los fármacos con perfil más serotoninérgico tenían un efecto cognitivo mayor. Esta observación le llevó a sintetizar el primer ISRS en 1972, la zimelidina, donde “selectivo” significaba que el fármaco tenía efectos catecolaminérgicos mínimos, lo que no significa que los ISRS sean medicamentos “más limpios” en líneas generales.

La intención de Carlsson era proporcionar un fármaco que ofertara un “principio terapéutico” (en sus propias palabras). Los ISRS no se diseñaron para corregir una anomalía en el sistema serotoninérgico en personas con depresión o ansiedad. La intención original era obtener un fármaco que permitiera distinguir la terapéutica focalizada en las catecolaminas de la focalizada en la serotonina, algo imposible con la imipramina, que poseía a la vez la vez un principio activador y otro cognitivo, junto con un principio colinérgico (euforizante).

Al mismo tiempo que se desarrollaban los ISRS, se desarrollaron también una serie de fármacos afines, agonistas 5-HT<sub>1A</sub>, como la buspirona. Se introdujeron en el mercado como ansiolíticos o serénicos. En la década de los ochenta se creía que el principio terapéutico serotoninérgico era serénico, de entumecimiento o adormecimiento emocional. Pero la comercialización de los agonistas 5-HT<sub>1A</sub> como ansiolí-

ticos que no generaban dependencia fracasó. Esto hizo que a los ISRS se les llamara antidepresivos en vez de ansiolíticos (6).

Los inhibidores selectivos de la recaptación de la noradrenalina se comercializaron más tarde como tratamiento en menores con trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH).

#### LA DEPRESIÓN INFANTIL. 1990

La ausencia de resultados positivos en los primeros ensayos en la depresión pediátrica hizo que el National Institute of Mental Health (NIMH) celebrara una conferencia en 1990 para revisar las pruebas y los posibles problemas. Esta reunión dio lugar a la publicación de varios artículos que abordaban aspectos metodológicos y diagnósticos, entre otros (4).

Esta conferencia coincidió con la irrupción de los ISRS en Norteamérica. En 1990 el NIMH financió un ensayo con fluoxetina en la depresión en la adolescencia. Dicho estudio informó de mejoría con la fluoxetina (7).

Con la aprobación de los ISRS para la depresión en adultos, la Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos alentó a las compañías a realizar ensayos en menores y, en 1997, el Congreso de Estados Unidos aprobó ampliar la vida de las patentes para aquellas compañías que emprendieran tales estudios con fines de seguridad. No era necesario que los ensayos mostraran mejoría. A mediados de la década de los noventa, varias compañías emprendieron ensayos clínicos con sus respectivos antidepresivos en la depresión pediátrica, el TOC y los estados de ansiedad.

Un segundo ECA posterior de fluoxetina contra placebo notificó resultados positivos (8). La solicitud de Eli Lilly para conseguir la aprobación de la indicación de la fluoxetina en el tratamiento de la depresión pediátrica se basó en esos dos ensayos. También se realizó un ensayo de fluoxetina en el TOC. Finalmente, en 2002, los reguladores dieron por buenas las afirmaciones de que la fluoxetina podía mejorar la depresión adolescente y el TOC, y aprobaron ambas indicaciones.

#### LA PAUSA *BLACK BOX*<sup>1</sup>

En el año 2000 ya se habían realizado 70 ensayos de diseño abierto que sostenían que los ISRS y los antidepresivos afines eran eficaces en niños y adolescentes deprimidos y ansiosos.

<sup>1</sup> *Black Box warning*. Recuadro negro de advertencia. Se trata de una marca colocada en el envase de la medicación en USA. Es la advertencia más estricta para los productos farmacéuticos impuesta por la FDA, que indica que hay pruebas de riesgos graves al usar el medicamento (N. del T.).

Los ensayos controlados con fluoxetina (7,8), paroxetina (9) y sertralina (10) afirmaban que estos fármacos eran eficaces y seguros en el tratamiento de la depresión de los adolescentes. También informó de resultados positivos un estudio patrocinado por el NIMH que evaluó la eficacia de la fluoxetina y la terapia cognitivo conductual (TCC) comparadas con placebo, el Treatment of Adolescent Depression Study (TADS) (11). Un ensayo con citalopram también pareció resultar positivo (12). En ese momento, tanto la sertralina como la fluoxetina estaban ya aprobadas para el TOC.

No obstante, en 2004, el uso de antidepresivos en menores fue objeto de escrutinio. Habían surgido dudas sobre los ensayos con paroxetina y sertralina. La FDA solicitó a las compañías que presentaran todos los ensayos pediátricos con antidepresivos realizados hasta la fecha. Se identificaron 15 ensayos, entre ellos, los dos estudios con fluoxetina y un estudio con citalopram que fueron calificados como positivos. Todos los ensayos con paroxetina, sertralina, venlafaxina, nefazodona y mirtazapina resultaron negativos (13).

El examen de estos ensayos por parte de la FDA reveló que se duplicaban los eventos suicidas (conductas e ideación suicida), con un aumento absoluto del 1%, en la rama del tratamiento activo, lo que obligó a la FDA a imponer una advertencia *Black Box* a los ISRS, justificada tanto por los datos sobre conducta suicida como, tal vez, por el trasfondo de la falta de eficacia.

Recientemente, se han realizado dos metaanálisis sobre ensayos de ISRS en depresión pediátrica. Cipriani *et al.* (14), mediante un metaanálisis en red, concluyen que el perfil riesgo-beneficio de los antidepresivos en el tratamiento agudo de la depresión “no parece mostrar un beneficio claro en niños y adolescentes”, aunque piensan que puede prescribirse fluoxetina. Locher *et al.* (15) han analizado un conjunto ligeramente distinto de ECA sobre trastornos pediátricos depresivos y ansiosos, calculando el tamaño del efecto mediante puntuaciones en escalas de evaluación con variables continuas, como la Children’s Depression Rating Scale (Escala de Depresión para Niños; CDRS) o la Children’s Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (Escala de Obsesiones y Compulsiones de Yale-Brown para Niños y Adolescentes; CYBOCS). Los autores sugieren que estos datos facilitan pruebas de un beneficio menor en la depresión y trastornos de ansiedad infantojuveniles (15).

## ANÁLISIS DE LOS ENSAYOS

Nosotros hemos adoptado un enfoque distinto. Hemos categorizado los ensayos basándonos en si los hallazgos en la medida principal de resultados declarada *a priori* fueron positivos o negativos. Hacer esta valoración no es tarea fácil, pues hoy resulta irrefutable que en muchos casos lo publicado se contradice con los datos

sobre los que dice apoyarse. En todos los casos, salvo en uno, los datos no son accesibles o, en el caso del estudio TADS, no han sido objeto de un análisis independiente.

Hemos utilizado los Clinical Study Reports (Informes de Estudios Clínicos; CSRs), una revisión de la cuestión por la FDA en 2004 (13), las revisiones de la FDA para la solicitud de la fluoxetina para su uso pediátrico (16) y para los ensayos recientes, los informes de las propias compañías disponibles en el sitio web *clinicaltrials.gov*<sup>2</sup>.

Mediante este enfoque, los 20 ensayos realizados en niños con trastornos depresivos entre 1990 y 2005, que incluyeron a 3.942 niños, fueron todos negativos (Tabla 1).

La medida principal de resultados en los dos ensayos de fluoxetina que comúnmente se citan como positivos, y que proporcionaron la base para que se autorizara el fármaco, fueron negativos (16). En siete ensayos en los que se comparó la fluoxetina contra placebo, sola o en un diseño junto a la duloxetina o venlafaxina, la medida principal de resultados fue negativa.

El ensayo con citalopram declarado como positivo (12) no lo es en su resultado principal cuando los resultados se analizan según el protocolo (17). Un estudio reciente con (es)citalopram indica un beneficio en la medida principal de resultados, concretada en una diferencia de 3,3 puntos entre el citalopram y el placebo en la reducción de sus respectivas puntuaciones basales (18). En una escala con una horquilla de 96 puntos, esta diferencia no es clínicamente significativa.

Los datos obtenidos de estas fuentes indican claramente que hubo un aumento de las tendencias suicidas en la rama de tratamiento activo en todos los ensayos.

Los autores del presente artículo hemos participado en el reanálisis del estudio 329<sup>3</sup> (9). En este reanálisis (19), ningún procedimiento de análisis produjo un resultado positivo en la medida primaria de resultados. Además, el nuevo análisis demostró que se produjeron más del doble de eventos suicidas que los que informó originalmente el ensayo. Desde que se publicó el nuevo análisis, han salido a la luz más conductas suicidas significativas, de manera que una representación más precisa de los hallazgos del estudio es que hubo un aumento real de ideación y conductas suicidas significativas tres veces superior al declarado en la publicación original.

No hay motivos para pensar que otros estudios de antidepresivos pediátricos estén exentos de los hallazgos y las lecciones aprendidas en el reanálisis del estudio 329 y del CIT-18<sup>4</sup>. Analizándolas de forma estricta según el protocolo, las pruebas

<sup>2</sup> <https://clinicaltrials.gov/> Sitio oficial del National Institutes of Health (NIH) americano (N. del T.)

<sup>3</sup> Estudio financiado por SmithKline Beecham que compara paroxetina, imipramina y placebo en depresión en menores de 12 a 18 años (N. del T.)

<sup>4</sup> CIT-18: ensayo con citalopram realizado por Wagner *et al.* (12) y revisado por Jureidini *et al.* (17). Ver Tabla 1 (N. del T.).

en las que se basan las declaraciones de beneficios y eficacia en los trastornos depresivos disminuye y el número de daños registrados aumenta.

Desde 2006 se han llevado a cabo otros 15 estudios sobre depresión, con más de 6.000 pacientes (Tabla 2). Han incluido principalmente la duloxetina, (des)venlafaxina, (levo)milnaciprán y vortioxetina, pero también existe un estudio con (es)citalopram y otro con paroxetina. Basándonos en la medida principal de resultados, todos estos estudios sobre la depresión también han resultado negativos, con la posible excepción del estudio con (es)citalopram mencionado anteriormente.

Mientras se realizaban los ensayos sobre la depresión, se llevaron a cabo una serie de ensayos con los mismos fármacos en el TOC y otros estados de ansiedad. Algunos de estos ensayos parecen positivos en sus medidas principales de resultados. No obstante, existen estudios con resultados negativos en la medida principal de resultados que no se han publicado. También en estos ensayos se registra un mayor número de conductas e ideación suicida en la rama de tratamiento activo.

## EL USO DE ANTIDEPRESIVOS

Desde 2004, las pruebas sobre el uso de antidepresivos en la depresión pediátrica ilustran el mayor caso de divergencia conocida entre lo que muestran los estudios de diseño abierto, que declaran su eficacia, y un gran número de ECA que indican lo contrario.

El rápido aumento del uso de antidepresivos en adolescentes se apoyó en los ensayos de diseño abierto. Teniendo en cuenta las conclusiones reales de los ECA, se podría esperar que hubiera disminuido. Pero también desde 2006, las pruebas publicadas para usar antidepresivos en la depresión infanto-juvenil muestran el mayor caso de divergencia conocida entre lo publicado, basándose en los estudios ECA, y lo que muestran los datos de estos mismos estudios.

En el decenio posterior a 2004, parece haber ocurrido lo opuesto a lo que los datos sugieren. Hoy los antidepresivos son uno de los medicamentos recetados con más frecuencia en los adolescentes de Norteamérica y Europa, particularmente en chicas. Resulta difícil determinar con precisión los detalles concretos de su uso y compararlos con el de otros medicamentos, ya que los datos de prescripción de los medicamentos en niños y adolescentes solo se hallan disponibles desde una perspectiva comercial. No obstante, una publicación reciente del CDC<sup>5</sup> establece el uso de antidepresivos en los adolescentes de los Estados Unidos en un 13% (20).

<sup>5</sup> CDC: Centers for Disease Control and Prevention –Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades–. Ver <https://www.cdc.gov/other/language-assistance.html#spanish> (N. del T.)

Varios factores parecen influir en este aumento del uso. En primer lugar, la literatura publicada transmite un cuadro mucho más positivo de la eficacia que nuestro análisis o los recientes metaanálisis citados anteriormente. En segundo lugar, cualquier indicio de eficacia, si no se acompaña de un informe sobre los daños, llevará a su prescripción. De hecho, los metaanálisis aluden a la eficacia y minimizan los daños. Aunque los antidepresivos llevan actualmente advertencias para este grupo de edad, la literatura académica hace escasa referencia a sus daños o descarta esta posibilidad (cf. Locher *et al.*, 2017) (15).

## LOS DAÑOS

Cuando, refiriéndose al riesgo de suicidio, Locher y sus colegas afirman que existe cierta controversia sobre las advertencias *Black Box* en los antidepresivos (15), trasladan el problema a la polémica sobre el valor de las advertencias en vez de a la realidad del daño.

En el estudio TADS de 2004 (11), March y sus colegas concluyen: “La combinación de la fluoxetina con la TCC suministra la opción más favorable en términos de beneficio y riesgo en los adolescentes con trastorno depresivo mayor”. El estudio TADS generó siete publicaciones en revistas importantes. En ninguna de ellas se prestó atención a la existencia de 34 sucesos suicidas en la rama de la fluoxetina en comparación con 3 en la del placebo (21).

En cambio, desde principios de los 90, los estudios de instauración-retirada-restauración<sup>6</sup> establecieron de manera concluyente que estos fármacos pueden inducir suicidio en menores y adultos, incluyendo un suicidio consumado en un niño con TOC. Los datos de los ensayos clínicos muestran que estos fármacos no solo causan eventos suicidas, sino que provocan más de los que previenen.

A pesar de datos como este, sigue siendo posible considerar que estos tratamientos tienen cabida en la práctica clínica, como se describirá más adelante, pero, cualquiera que sea el lugar que ocupen, también habrá que tener en cuenta los sucesos adversos. El listado que aquí se muestra no es exhaustivo.

Todos los ISRS tienen efectos sobre el intervalo QT. Cada vez se tiende a combinar más los antidepresivos con otras sustancias psicotrópicas que también tienen efecto sobre el intervalo QT, lo que hace que el riesgo de muerte súbita cardíaca resulte significativo (22).

En casi el 100% de las personas que toman un ISRS, se da un adormecimiento genital inmediato. En una parte de los casos se mantiene de forma semipermanente

<sup>6</sup> Challenge-dechallenge-rechallenge (CDR) en inglés. Se monitorizan efectos adversos mediante la introducción, retirada y reintroducción del fármaco (N. del T.)

tras la interrupción del tratamiento, sin que en la actualidad exista un tratamiento disponible. Es posible que estos adolescentes nunca tengan la oportunidad de tener una vida sexual normal (23).

En los estudios con voluntarios sanos a los que se les dio estos fármacos, después de tan solo 2-3 semanas de tratamiento, presentaron síntomas claros de abstinencia. No sabemos cuál es el porcentaje de adolescentes que toman antidepresivos y no pueden dejarlos, pero los datos actuales sugieren que más del 80% de personas de cualquier edad que toman antidepresivos permanecen en tratamiento durante más de un año. Es probable que un porcentaje significativo de ellos mantenga el tratamiento debido a las dificultades para retirarlo. En algunos pacientes, el síndrome de abstinencia tras la interrupción puede prolongarse, con signos compatibles con efectos neuropáticos (parestesia, parosmia y trastornos visuales).

Esta dependencia puede generar más problemas en los adolescentes que en otros grupos de edad, ya que los ISRS disminuyen la velocidad de crecimiento. Un período de tiempo prolongado de tratamiento puede tener consecuencias duraderas. Los antidepresivos también causan aumento de peso, un efecto que si se mantiene en el tiempo debido a la dependencia al fármaco, puede resultar problemático para la autoimagen, además de aumentar el riesgo de diabetes y otros trastornos.

Los ISRS y los fármacos afines pueden causar desinhibición de la conducta, lo que puede llevar a un diagnóstico erróneo de trastorno bipolar y a instaurar un tratamiento combinado con otros medicamentos. También se asocian con el alcoholismo tipo 2 (24).

De forma más general, si el tratamiento en atención primaria no evoluciona bien, las personas acabarán siendo derivadas a servicios especializados presentando cuadros complejos, incluyendo intentos de suicidio o desinhibición, lo que constituye una imagen muy distorsionada respecto al malestar original que puede conducir a tratamientos inapropiados y potencialmente dañinos.

Para finalizar, hay que tener en cuenta que las mujeres alcanzan la edad fértil en la adolescencia. Hay pruebas significativas de que los ISRS causan defectos congénitos (25) y trastornos del espectro autista (26), además de desencadenar abortos espontáneos, lo que es un factor de riesgo para futuros problemas de salud mental.

#### OBTENER UN BENEFICIO

Declarar que el balance riesgo/beneficio del tratamiento sigue siendo favorable basándose en ensayos clínicos a corto plazo, entre 6 y 8 semanas, que no registran adecuadamente los efectos adversos del tratamiento, cuyos datos resultan inaccesibles y, sobre todo, que no aportan pruebas de eficacia es problemático.

La propia mención de la relación riesgo/beneficio para un fármaco es reciente. Es un concepto que data de alrededor de 1990 y que reemplaza a términos más antiguos como la relación entre daño y beneficio. Antes de 1990 el mandato médico era el de ponderar los daños –los producidos por el medicamento frente a los producidos por la enfermedad–. Dentro del grupo de daños producidos por los fármacos, hay daños bien conocidos de los que puede obtenerse beneficio para ciertos pacientes mediante un tratamiento sensato. Obtener un beneficio en estas circunstancias requiere del buen juicio del clínico. Es menos probable que se obtenga si se sigue ciegamente una guía clínica en vez de dejarse guiar por la información facilitada por los pacientes, así como por otras observaciones acerca de cambios producidos en su estado.

Ante dificultades como las que afrontamos con los antidepresivos en menores, se ha planteado que lo que fracasa son los ECA y no los fármacos. La idea del fracaso de los ensayos surgió en los estudios con antidepresivos en adultos: si un nuevo fármaco como la fluoxetina no consigue superar al placebo en un ensayo que también incluye la imipramina y en el que la imipramina también fracasa ante el placebo, puesto que sabemos que la imipramina “funciona”, el ensayo podría considerarse fallido en su conjunto; por lo tanto, no puede decirse que la fluoxetina haya fracasado.

Esta forma de interpretar los resultados de los ensayos plantea en este caso interrogantes sobre el “éxito” de la imipramina, dado que ya fracasó previamente en la depresión adolescente.

Los antidepresivos tricíclicos ejercen sus efectos sobre los sistemas colinérgico (euforia), catecolaminérgico (activación), serotoninérgico (ansiolítico) y otros. Esta profusión de principios terapéuticos contrasta marcadamente con las benzodiazepinas, que tienen un único efecto. A falta de un consenso claro sobre el efecto terapéutico más relevante, cuando se realizaron los ensayos en adultos, la medida principal de resultados tuvo que ser la resolución del estado clínico. De esta manera, cuando se usan en trastornos melancólicos o depresivos graves, existe una clara diferencia entre los antidepresivos tricíclicos y el placebo en términos de recuperación clínica. Además, en los ensayos en adultos con trastornos depresivos graves, los tricíclicos como la imipramina “vencen” a los ISRS (2,27).

Si los ISRS y otros antidepresivos más recientes funcionaran en la depresión melancólica o en la depresión en adultos en entornos hospitalarios, podría ser razonable hacer las mismas inferencias realizadas a propósito de la imipramina sobre los ensayos fallidos. Pero no se ha demostrado que los ISRS funcionen en personas con melancolía.

Cuando los ECA se trasladaron al ámbito de la atención primaria o ambulatoria, con pacientes menos graves, cuyo trastorno tiene una duración media que oscila entre 12 y 16 semanas, era esperable una alta tasa de respuesta al placebo. En ensayos de esta naturaleza, la imipramina podría “fracasar”. Pero, ¿qué significa eso?

Los diseños actuales de los ensayos culpan del fracaso a la hora de encontrar beneficio a las altas tasas de respuestas al placebo. Esta opinión apoya el relato popular de que los efectos de estos medicamentos hay que buscarlos mayoritariamente en la mente del paciente, una opinión que no ayuda a nadie y que pocos pacientes encuentran creíble.

Hay otra forma de pensar sobre la utilidad clínica de estos medicamentos. Se trata de volver a la idea que dio origen a los ISRS, que trató de hacer más visible un efecto terapéutico específico. Este principio terapéutico parece ser una forma de ansiolisis, que muchos refieren durante el tratamiento como un entumecimiento o adormecimiento emocional, que en un momento dado de los años ochenta se promocionó como efecto serénico. Este efecto puede distinguirse de los efectos de los antipsicóticos, las benzodiazepinas y los betabloqueantes, que también pueden calificarse de ansiolíticos.

Parece muy probable que, en ensayos adecuadamente diseñados, se encuentre una distinción clara y relativamente inmediata entre los ISRS y placebo en medidas de resultados centradas en determinar si se produce un efecto serénico.

No se han realizado ensayos de este tipo, pero recientemente Eriksson y sus colegas (28) han realizado un metaanálisis de ensayos con ISRS y afirman que sus datos apuntan de manera concluyente a un beneficio de los ISRS. Su análisis se centró en el ítem de la depresión de la Hamilton Depression Rating Scale (HDRS), en el que afirman haber hallado un cambio significativo con la medicación respecto al placebo (28).

Este hallazgo se ajusta al punto de vista que presentamos aquí, ya que lo esperable con un tratamiento de efecto ansiolítico es que produzca una diferencia más marcada en un ítem del HDRS, el de la depresión o el de la ansiedad, más que en la condición clínica general. Este punto de vista también está respaldado por la evidencia de que estos fármacos producen un beneficio más claro en el TOC y otros trastornos de ansiedad que en los trastornos depresivos pediátricos.

#### FARMACOTERAPIA RACIONAL CON MENORES

Es posible que el motivo por el que estos ensayos no se lleven a cabo se deba, al menos en parte, a la controversia en torno a las benzodiazepinas. Persisten las preocupaciones acerca del uso crónico de ansiolíticos y las guías clínicas desaconsejan el uso crónico de benzodiazepinas. Hasta la fecha el término “antidepresivo” ha conseguido evitar ese estigma, aunque habría problemas si se reconociera que el objetivo terapéutico de los ISRS es obtener un efecto serénico. No obstante, también habría mucho que ganar. Establecer el efecto serénico como resultado primario, no solo en los ensayos, sino también en el tratamiento, ayudaría a que la práctica clínica

fuera más razonable. El paciente informado de que ese es el efecto deseado podría contribuir a la terapia revelando si el tratamiento le produce o no ese efecto. Cuando el efecto deseado no se está produciendo, existe la oportunidad de cambiar pronto a otro principio terapéutico distinto, reduciendo la probabilidad de que se produzcan reacciones adversas a corto plazo, como los problemas conductuales asociados a los efectos de agitación que pueden producir estos fármacos, y a largo, como el aumento de peso y otros efectos adversos.

Si la medida principal de resultados en los ensayos fuera producir un efecto serénico, medir la diferencia entre fármaco y placebo podría servirnos para determinar si el efecto del fármaco está exclusivamente en la mente o bien que su efecto no es superfluo.

El punto clave para el debate y la investigación pasaría a centrarse en establecer cuándo resulta razonable emplear este principio terapéutico, en qué grupos de edad y durante cuánto tiempo. La clave de la práctica clínica se basaría en el criterio profesional y no en las directrices de las guías clínicas o en una perspectiva de diagnóstico e indicación previamente establecida.

#### LA CRISIS DE LA ASISTENCIA SANITARIA

Desde 1960, el creciente coste de los servicios de salud alarma y confunde a todo el mundo. Todas las iniciativas, supuestamente infalibles, para contener dichos gastos solo han servido para incrementarlos aún más rápidamente; de manera que los costes en aumento de la asistencia médica, soportados por un único agente financiador o varios, amenazan con desequilibrar economías enteras. Por regla general, lo que la mayoría de la gente conoce de estos gastos es el incremento asombroso del coste de algunos medicamentos. Las grandes compañías farmacéuticas señalan, sin embargo, que los gastos en fármacos son solo una parte de los presupuestos de salud, una parte que se mantiene en un porcentaje invariable en los últimos 60 años. Esta reivindicación deja sin argumentos a los políticos: parece claro que cada vez se invierte más dinero en los servicios de salud mental infantil; sin embargo, las quejas por el fracaso de estos servicios van en aumento.

La responsabilidad de la crisis de la asistencia sanitaria suele atribuirse al envejecimiento de la población. De ahí que resulte tan interesante comparar lo que está ocurriendo con el tratamiento de la osteoporosis, una dolencia asociada al envejecimiento, con lo que sucede en la asistencia en salud mental infanto-juvenil.

En el caso de la ortopedia, algunos de los tratamientos disponibles, como las placas óseas o las prótesis de cadera, resultan tan eficaces que podrían ofrecerse de forma gratuita basándose en el ahorro conseguido al restablecer rápidamente la productividad de las personas. Pero en la actualidad los servicios ortopédicos también

llevan a cabo programas de cribado para el adelgazamiento óseo, respaldados por la afirmación de que los medicamentos con bifosfonatos son útiles para tratar la osteoporosis y la osteopenia. Esta creencia justifica el cribado y detección de personas con cierto adelgazamiento óseo, pues se piensa que al tratarlas se ahorrará en costes sanitarios futuros y se mejorará su calidad de vida, tanto como lo haría una prótesis de cadera. En consecuencia, cualquier persona que padezca una fractura, sobre todo si ya tiene cierta edad, o simplemente cuando llega a esa edad, será sometida a un examen de cribado. A una proporción considerable se les dirá que padecen de adelgazamiento óseo y se les invitará a que tomen un medicamento para la osteoporosis con objeto de evitar riesgos. Es esto lo que está arruinando la asistencia sanitaria.

Las afirmaciones de que los bifosfonatos remedian la osteoporosis y la osteopenia se han incorporado a las guías clínicas en forma de directrices que llevan no solo a usar estos fármacos, sino a contratar personal para que lleve a cabo los programas de cribado. Sin embargo, en realidad la tasa de fracturas graves aumenta al usar bifosfonatos. Esto ha dado lugar a contratar auditores y a destinar gestores para la organización de unos programas que están fracasando, pues aumentan los ingresos de pacientes ancianos en camas hospitalarias de larga estancia tras fracturas clínicamente significativas. Resulta sencillo enmarcar estos resultados en términos de una demanda creciente de asistencia sanitaria y culpar de los problemas al envejecimiento de la población.

Pero mientras esos servicios y el uso de bifosfonatos iban tomando forma y desarrollándose —igual que los servicios de salud mental infanto-juvenil, los anti-depresivos y el resto de áreas de la asistencia sanitaria—, los datos solicitados a las compañías acerca de sus fármacos permanecían inaccesibles, los artículos científicos que promocionaban estos medicamentos eran escritos por “negros” (*ghost-written*) pagados por las compañías, las pruebas de que los medicamentos aumentaban en vez de reducir las tasas de fracturas clínicamente significativas crecían, pero eran descartadas de forma rutinaria como anecdóticas, y las guías clínicas avalaban el uso de estos fármacos asumiendo que la literatura publicada, sobre la que se fundamentan sus directrices, facilitaba una información veraz.

Los fármacos para la osteoporosis están asociados a más efectos secundarios que prácticamente cualquier otro medicamento, lo que ocasiona costes adicionales al sistema por los trastornos provocados por el tratamiento. El diagnóstico en sí mismo puede conllevar una pérdida de confianza del paciente en su propio cuerpo, lo que, a su vez, disminuye la actividad física y aumenta el riesgo de fracturas. Este “cuidado” de la salud hace que las personas sean menos productivas y, además, implica un enorme gasto en cribados, auditores y gerentes. Sin embargo, irónicamente, a pesar del creciente consumo de nuevos y caros fármacos, y debido al empleo de personal suplementario, la proporción del gasto sanitario en medicamentos se mantiene constante.

Otra característica compartida con otros tratamientos como los del asma, la hipertensión y la gripe es el foco exclusivo en la eficacia. Puede ser razonable que se ponga la eficacia por encima de todo en el caso del carbón activado para la intoxicación por estricnina, y tal vez en la terapia triple del SIDA, pero, aparte de estos casos, sería esperable una negociación que tenga en cuenta las preferencias de los pacientes. Sin embargo, en la práctica, incluso leves indicios de eficacia recogidos por artículos científicos bien posicionados, escritos por un plantel de autores académicos impresionante, conduce a tratamientos que apenas tienen en cuenta los daños y hacen difícil el no tratamiento. Incluso los menores derivados a los servicios de salud mental reciben un antidepresivo mientras están en la lista de espera, basándose en la creencia de que eso no puede empeorar las cosas.

Antes de la década de los 90, era una práctica común en los médicos que trataban el asma, la hipertensión o la osteoporosis buscar factores coadyuvantes y aconsejar a las personas para que controlaran sus propias dolencias, evitando alérgenos, reduciendo la ingesta de alcohol o poniéndose en forma. Ahora esto es mucho menos frecuente, porque nuestros medicamentos se promocionan como muy eficaces, aunque en realidad haya pocas razones para creer que cualquier novedad en medicina, excepto la triple terapia para el SIDA o el Glivec, sea más efectiva que los tratamientos de los que disponíamos en la década de los 80.

Antes de los años 90, la práctica habitual ante niños y adolescentes con sufrimiento emocional era indagar sobre las dificultades que tenían y ayudarles a gestionárselas, al igual que se hacía con la prueba de alérgenos en el asma o al fomentar el ejercicio en personas con cierto adelgazamiento óseo, pero ya no se hace así.

## ACCESO A LOS FÁRMACOS

La campaña “Acceso a los Medicamentos”, organizada por los activistas contra el SIDA en los primeros años de este milenio para garantizar el acceso a la triple terapia para todos a un precio asequible, fue uno de los mayores triunfos de la medicina. Entre las lecciones que se podrían extraer de lo considerado hasta ahora, se encuentra la necesidad de una nueva campaña de “Acceso a los Medicamentos” basada en la premisa de que un medicamento no es solo una sustancia química: es química más información sobre ella. Los productos químicos son inevitablemente peligrosos. La información es lo que permite tomar decisiones respecto a la prescripción, decisiones que impliquen extraer beneficio de un daño. Sin embargo, la calidad de esa información se ha deteriorado de forma constante desde 1990.

Si queremos mejorar la asistencia clínica y reducir los costes médicos, es necesario insistir en el acceso a los datos de los ensayos clínicos para poder disponer de la información adecuada. También es preciso encontrar un equilibrio entre los daños

de los que se puede extraer algún beneficio y el resto de perjuicios que, inevitablemente, produce un fármaco.

## CONCLUSIÓN

En la actualidad la asistencia sanitaria se enfrenta a dificultades evidentes. La brecha más importante de toda la asistencia sanitaria entre lo que hacen los médicos y lo que indican los datos se observa en el uso de antidepresivos en personas jóvenes, lo que pone de relieve otros factores que contribuyen a nuestras dificultades más generales.

## BIBLIOGRAFÍA

- (1) Campbell D. Jeremy Hunt says child mental health services are NHS's biggest failing. *The Guardian*. 20 octubre 2016. [Consultado 28-1-2018]: Disponible en: <https://www.theguardian.com/society/2016/oct/20/jeremy-hunt-promises-better-mental-health-services-children-adolescents>
- (2) Healy D. *The antidepressant era*. Cambridge MA: Harvard University Press, 1997.
- (3) Klein R. Children and psychopharmacology. En: Healy D. (editor). *The Psychopharmacologists*, Volume 3. London: Arnold, 2000; p. 309-32.
- (4) Jensen PS, Ryan ND, Prien R. Psychopharmacology of child and adolescent major depression: present status and future directions. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1992;2(1):31-45.
- (5) Rapoport J. Phenomenology, psychopharmacology and child psychiatry. En: Healy D. (editor). *The Psychopharmacologists*, Volume 3. London: Arnold, 2000; p. 333-56.
- (6) Healy D. The marketing of 5-hydroxytryptamine: depression or anxiety? *Br J Psychiatry* 1991;158:737-42.
- (7) Emslie GJ, Rush AJ, Weinberg AW, Kowatch RA, Hughes CW, Carmody T, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of fluoxetine in children and adolescents with depression. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54(11):1031-7.
- (8) Emslie GJ, Heiligenstein JH, Wagner KD, Hoog SL, Ernest DE, Brown E, et al. Fluoxetine for acute treatment of depression in children and adolescents: a placebo-controlled randomized clinical trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002;41(10):1205-15.
- (9) Keller MB, Ryan ND, Strober M, Klein RG, Kutcher SP, Birmaher B, et al. Efficacy of paroxetine in the treatment of adolescent major depression: a randomized, controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001;40(7):762-72.
- (10) Wagner KD, Ambrosini P, Rynn M, Wohlberg C, Yang R, Greenbaum MS, et al. Efficacy of sertraline in the treatment of children and adolescents with major depressive disorder: two randomized controlled trials. *JAMA* 2003;290(8):1033-41.

- (11) March J, Silva S, Petrycki S, Curry J, Wells K, Fairbank J, et al. Fluoxetine, cognitive-behavioral therapy, and their combination for adolescents with depression: Treatment for Adolescents with Depression Study (TADS) randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292(7):807-20.
- (12) Wagner KD, Robb AS, Findling RL, Jin J, Gutierrez MM, Heydorn WE. A randomized, placebo-controlled trial of citalopram for the treatment of major depression in children and adolescents. *Am J Psychiatry* 2004;161(6):1079-83.
- (13) Laughren TP. Memo: Background on suicidality associated with antidepressant drug treatment. Enero de 2004. [Consultado 28-1-2018]: Disponible en: <https://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/2006-4272b1-01-FDA.pdf>
- (14) 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(10047):881-90.
- (15) Locher C, Koechlin H, Zion SR, Werner C, Pine DS, Kirsch I, 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(10):1011-20.
- (16) Mosholder A. NDA 18-936. Review and evaluation of clinical data. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Junio 2001 [Consultado 20-1-2018]: Disponible en: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2003/18936S064\\_Prozac%20Pulvules\\_medr.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2003/18936S064_Prozac%20Pulvules_medr.pdf)
- (17) Jureidini JN, Amsterdam JD, McHenry LB. The citalopram CIT-MD-18 pediatric depression trial: Deconstruction of medical ghostwriting, data mischaracterization and academic malfeasance. *Int J Risk Saf Med* 2016;28(1):33-43.
- (18) Emslie GJ, Ventura D, Korotzer A, Tourkodimitris S. Escitalopram in the treatment of adolescent depression: a randomized placebo-controlled multisite trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009;48(7):721-9.
- (19) Le Noury J, Nardo JM, Healy D, Jureidini J, Raven M, Tufanaru C, et al. Restoring Study 329: efficacy and harms of paroxetine and imipramine in treatment of major depression in adolescence. *BMJ* 2015;351:h4320. Disponible en: <https://study329.org/wp-content/uploads/2015/09/Study-329-Final.pdf>
- (20) Pratt LA, Brody DJ, Gu Q. Antidepressant use among persons aged 12 and over: United States, 2011–2014. *NCHS Data Brief* 2017;(283):1-8. [Consultado 20-1-2018]: Disponible en: <https://www.cdc.gov/nchs/data/databriefs/db283.pdf>
- (21) Högberg G, Antonuccio DO, Healy D. Suicidal risk from TADS Study was higher than it first appeared. *Int J Risk Saf Med* 2015;27(2):85-91.
- (22) Healy D, Howe G, Mangin D, Le Noury J. Sudden cardiac death and the reverse dodo verdict. *Int J Risk Saf Med* 2014;26(2):71-9.
- (23) Hogan C, Le Noury J, Healy D, Mangin D. One hundred and twenty cases of enduring sexual dysfunction following treatment. *Int J Risk Saf Med* 2014;26(2):109-16.
- (24) Brookwell L, Hogan C, Healy D, Mangin D. Ninety-three cases of alcohol dependence following SSRI treatment. *Int J Risk Saf Med* 2014;26(2):99-107.

- (25) Healy D, Mangin D, Mintzes B. The ethics of randomized placebo controlled trials of antidepressants with pregnant women. *Int J Risk Saf Med* 2010;22:7-16.
- (26) Healy D, Le Noury J, Mangin D. Links between serotonin reuptake inhibition during pregnancy & neurodevelopmental delay/spectrum disorders: A systematic review of epidemiological and physiological evidence. *Int J Risk Saf Med* 2016;28(3):125-41.
- (27) Healy D. Commentary: Meta-analysis of trials comparing antidepressants with active placebos. *Br J Psychiatry* 1998;172:232-34.
- (28) Hieronymus F, Emilsson JF, Nilsson S, Eriksson E. Consistent superiority of selective serotonin reuptake inhibitors over placebo in reducing depressed mood in patients with major depression. *Mol Psychiatry* 2016;21(4):523-30.
- (29) Braconnier A, Le Coent R, Cohen D, DEROXADO Study Group. Paroxetine versus clomipramine in adolescents with severe major depression: a double-blind, randomized, multicenter trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003;42(1):22-9.
- (30) Simeon JG, Dinicola VF, Ferguson HB, Copping W. Adolescent depression: a placebo-controlled fluoxetine treatment study and follow-up. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1990;14(5):791-5.
- (31) Mandoki MW, Tapia MR, Tapia MA, Sumner GS, Parker JL. Venlafaxine in the treatment of children and adolescents with major depression. *Psychopharmacol Bull* 1997;33(1):149-54.

TABLA I  
Estudios realizados entre 1990 y 2005

Estudio	Resultado en medida principal para el fármaco	Fuente	Eventos suicidas	Sujetos
<b>Paroxetina</b>				
329	N	Le Noury et al (19)	XS	275
377	N	Laughren (13)	XS	276
701	N	Mosholder (16)	XS	206
716	OL		XS	
511	N	Braconnier et al (29)	XS	125
<b>Sertralina</b>				
246	OL		XS	53
1001	N	Laughren (13)	XS	373
1017	N	Laughren (13)	XS	
<b>Fluoxetina</b>				
1990	N	Simeon et al (30)	XS	40
X065	N	Mosholder (16)	XS	96
HJCE	N	Mosholder (16)	XS	219
HCCJ	N	Mosholder (16)	XS	40
TADS	N	March et al (11)	XS (34 v 3)	439

Estudio	Resultado en medida principal para el fármaco	Fuente	Eventos suicidas	Sujetos
<b>Venlafaxina</b>				
Mandoki	N	Mandoki et al (31)	XS	40
382	N	Laughren (13)	XS	165
394	N	Laughren (13)	XS	196
<b>Citalopram</b>				
94404	N	Laughren (13)	XS	233
CIT 18	N	Jureidini et al (17)	?	174
SCT 15	N	CSR	?	266
<b>Nefazodona</b>				
141	N	Laughren (13)	XS	190
187	N	Laughren (13)	XS	278
<b>Mirtazapina</b>				
0045	N	Laughren (13)	XS	258

N: resultados negativos; OL: ensayo abierto; XS: aumento de eventos suicidas en la rama activa.

TABLA 2  
Estudios posteriores a 2006

Estudio	Resultado en medida principal para el fármaco	Fuente	Eventos suicidas	Sujetos
<b>Paroxetina</b>				
2487	N	ClinTrials.gov	?	56
<b>Fluoxetina</b>				
Ensayos con duloxetina	N	ClinTrials.gov	XS	
<b>Venlafaxina</b>				
1012	N	ClinTrials.gov	XS	40
1014	N	ClinTrials.gov	XS	340
1032	N	ClinTrials.gov	XS	363
Tordia	N		XS	334
<b>Citalopram</b>				
Sct 32	N?	CSR (Revisión de la FDA)	XS	316
<b>Duloxetina</b>				
11664	OL	ClinTrials.gov	XS	72
6223	N	ClinTrials.gov	XS	337
7109	N	ClinTrials.gov	XS	463

Estudio	Resultado en medida principal para el fármaco	Fuente	Eventos suicidas	Sujetos
<b>L-Milnacipran</b>				
Lev-MD-11	No se informa	ClinTrials.gov		660
<b>Vortioxetina</b>				
12712	OL	ClinTrials.gov		1068
12709	No se informa	ClinTrials.gov		750
12710	No se informa	ClinTrials.gov		750
<b>Vilazodona</b>				
	OL	ClinTrials.gov		250