

## RECOMENDACIÓN T.6

### INFORME DE BÚSQUEDA Y SÍNTESIS DE EVIDENCIA DE EFECTOS DESEABLES E INDESEABLES Guía de Práctica Clínica de Depresión en Adolescente - 2018

#### A. PREGUNTA CLÍNICA

En adolescentes con diagnóstico de depresión moderada o grave ¿Se debe usar inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS) en comparación a no usar?

#### Análisis y definición de los componentes de la pregunta en formato PICO

**Población:** Adolescentes con diagnóstico de depresión moderada o grave.

**Intervención:** Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS).

**Comparación:** No usar.

**Desenlace (outcome):** Mortalidad, suicidalidad, suicidio o intentos suicidas, autoagresiones, acatisia.

#### B. BÚSQUEDA DE EVIDENCIA

Se realizó una búsqueda general de revisiones sistemáticas asociadas al tema de “Unipolar depressive disorder”. Las bases de datos utilizadas fueron: Cochrane database of systematic reviews (CDSR); Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE); HTA Database; PubMed; LILACS; CINAHL; PsycINFO; EMBASE; EPPI-Centre Evidence Library; 3ie Systematic Reviews and Policy Briefs Campbell Library; Clinical Evidence; SUPPORT Summaries; WHO institutional Repository for information Sharing; NICE public health guidelines and systematic reviews; ACP Journal Club; Evidencias en Pediatría; y The JBI Database of Systematic Reviews and implementation Reports. No se aplicaron restricciones en base al idioma o estado de publicación. Dos revisores de manera independiente realizaron la selección de los títulos y los resúmenes, la evaluación del texto completo y la extracción de datos. Un investigador experimentado resolvió cualquier discrepancia entre los distintos revisores. En caso de considerarse necesario, se integraron estudios primarios.

Seleccionadas las revisiones sistemáticas o estudios primarios asociadas a la temática, se clasificaron en función de las potenciales preguntas a las que daban respuesta. Al momento de definir la pregunta la evidencia ya se encontraba previamente clasificada según intervenciones comparadas. Los resultados se encuentran alojados en la plataforma Living Overview of the Evidence (L-OVE), sistema que permite la actualización periódica de la evidencia.

#### C. SÍNTESIS DE EVIDENCIA

##### Resumen de la evidencia identificada

Se identificaron 20 revisiones sistemáticas relevantes [1-20]. Para los desenlaces de efectividad, se seleccionó una revisión sistemática [4] que a juicio del equipo metodológico corresponde a la mejor evidencia (mayor certeza de evidencia). Esta revisión incluye 34 ensayos aleatorizados (incluyendo algunos registros clínicos (*Clinical Study Reports*) de ensayos aleatorizados. Para los desenlaces de seguridad se seleccionó una revisión sistemática [1] que a juicio del equipo metodológico

corresponde al mejor análisis de estos desenlaces (ver detalle de las razones más adelante en ‘Estimador del efecto’). Esta revisión sistemática incluye 70 registros clínicos (*Clinical Study Reports*) de ensayos aleatorizados.

Tabla 1: Resumen de la evidencia seleccionada

Revisión Sistemática	20 [1-20]
Estudios primarios	34 ensayos en 31 referencias [26-56] para efectividad y 70 ensayos para seguridad*

\*Debido a que corresponden a registros clínicos, la revisión no identificó exactamente cada estudio (sólo entregó el nombre propio de cada estudio), por lo cual se decidió no referenciar. Para mayor detalle, ver tabla de característica de los estudios incluidos en el material complementario de la revisión (de libre acceso) [1].

### Estimador del efecto

Si bien se identificaron variadas revisiones que abordan la efectividad de estos medicamentos, existe una revisión sistemática que presenta un análisis de comparaciones múltiples mediante la técnica de metanálisis en red (network meta-analysis) que permite llegar a conclusiones de mayor certeza de evidencia, por lo cual se decidió reutilizar directamente sus metanálisis [4]. Es importante consignar que la revisión determinó que algunos de los desenlaces de interés no pudieron ser metanalizados por presentarse los resultados de una forma no estandarizada en los diferentes estudios (recaídas o recurrencia).

Con respecto a la seguridad, si bien también hay variadas revisiones sistemáticas que la abordan, existe una de mayor calidad metodológica [1] que aborda la problemática de que gran parte de los estudios publicados no reportan los desenlaces clínicamente relevantes (autoagresiones, suicidio y mortalidad), lo cual podría indicar un reporte selectivo de estos resultados (sesgo de reporte). Para evitar este riesgo, los autores decidieron analizar los reportes clínicos (*Clinical Study Reports*), lo cual permite contrarrestar este reporte selectivo y sesgo de publicación, entregando resultados que entregan mayor certeza al conjunto de evidencia. Es por esto, que se decidió reutilizar los metanálisis de esta revisión para la población de niños y adolescentes. Si bien, la revisión sistemática incluye pacientes con otras patologías y otros antidepresivos (no solo ISRS), esto se realiza habitualmente en preguntas de seguridad, ya que los efectos adversos de los medicamentos son transversales en distintas poblaciones. Además, la mayoría de los metanálisis proviene de pacientes con depresión y para los desenlaces de suicidalidad y suicidio o intento suicida se utilizó solo los estudios de ISRS. Más aún, esta aproximación es respaldada por el análisis de heterogeneidad, donde se evidencia que no existen diferencias entre los estudios, es decir, no hay diferencias atribuibles a la enfermedad (población) específica ni al tipo de antidepresivo (ISRS).

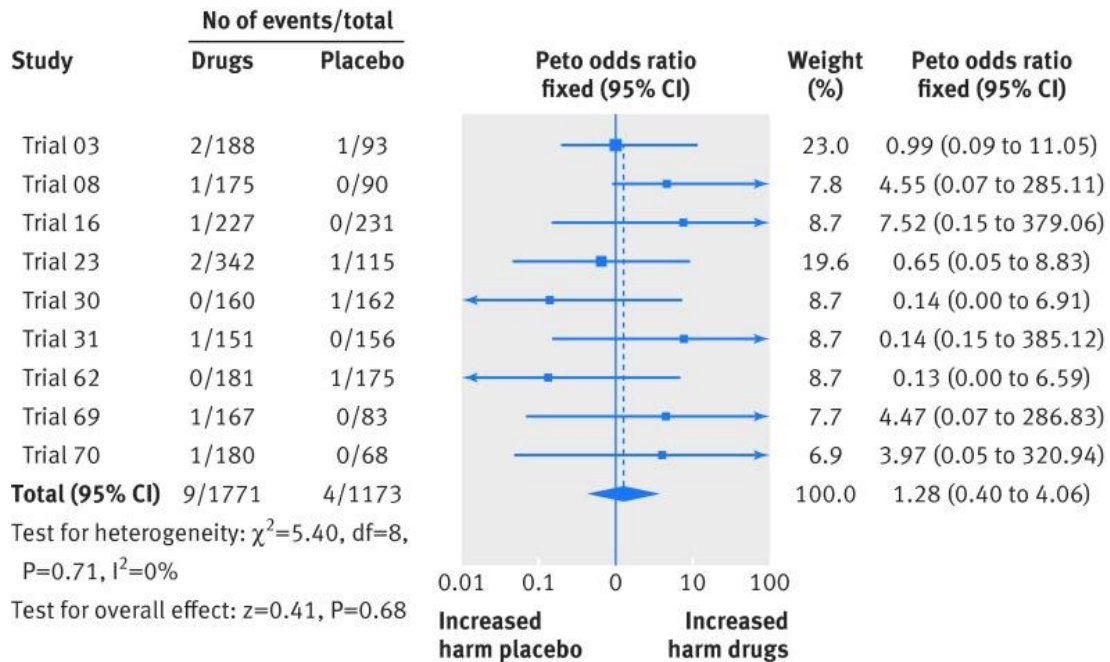
## Metanálisis

### Disminución de síntomas depresivos

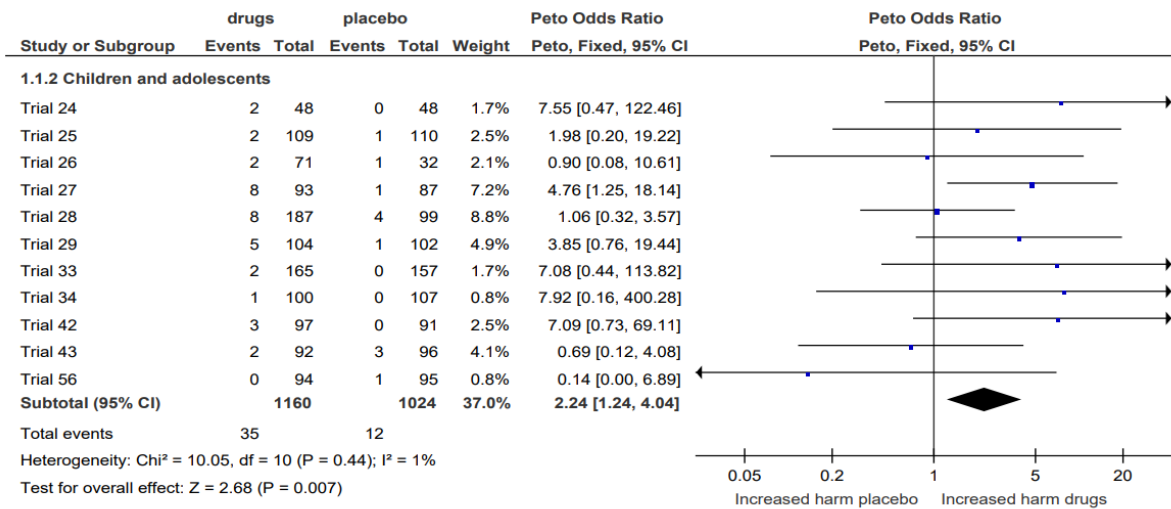
FLU	0.18 (0.04 to 1.75)	0.31 (0.13 to 0.95)	0.39 (0.05 to 1.47)	0.91 (0.09 to 3.49)	0.43 (0.06 to 1.58)	0.69 (0.24 to 3.50)	0.30 (0.07 to 3.06)	0.78 (0.21 to 2.18)	0.96 (0.05 to 4.56)	0.23 (0.04 to 0.78)	0.11 (0.03 to 0.77)	1.03 (0.50 to 2.70)	0.43 (0.11 to 3.98)	--
-0.06 (-1.23 to 1.11)	DES	2.05 (0.18 to 8.72)	1.79 (0.11 to 8.70)	4.23 (0.19 to 20.49)	1.96 (0.12 to 9.40)	1.90 (0.47 to 22.04)	3.55 (0.16 to 17.62)	3.61 (0.39 to 14.96)	4.38 (0.11 to 24.29)	1.09 (0.09 to 4.95)	0.32 (0.09 to 3.77)	2.85 (0.83 to 21.80)	1.17 (0.25 to 22.42)	--
-0.16 (-1.05 to 0.72)	-0.10 (-1.49 to 1.28)	DUL	1.17 (0.13 to 4.68)	2.73 (0.23 to 11.00)	1.27 (0.14 to 5.05)	1.89 (0.61 to 11.49)	2.27 (0.19 to 9.64)	2.32 (0.53 to 7.26)	2.88 (0.12 to 14.26)	0.68 (0.11 to 2.54)	0.33 (0.09 to 2.24)	2.80 (1.20 to 9.42)	1.17 (0.30 to 12.58)	--
-0.25 (-1.13 to 0.64)	-0.19 (-1.54 to 1.17)	-0.09 (-1.28 to 1.10)	VEN	1.17 (0.23 to 18.93)	0.61 (0.14 to 8.69)	2.13 (0.56 to 20.32)	0.92 (0.19 to 16.01)	1.69 (0.47 to 13.33)	0.71 (0.13 to 22.98)	0.40 (0.10 to 4.39)	0.37 (0.10 to 343.2)	3.19 (1.01 to 18.70)	1.30 (0.29 to 21.16)	--
-0.27 (-1.39 to 0.84)	-0.21 (-1.68 to 1.26)	-0.11 (-1.46 to 1.23)	-0.02 (-1.33 to 1.28)	MIR	0.93 (0.06 to 4.52)	0.91 (0.23 to 10.97)	0.40 (0.08 to 8.51)	1.71 (0.20 to 7.49)	2.12 (0.05 to 12.37)	0.17 (0.04 to 2.27)	0.18 (0.05 to 151.0)	1.36 (0.41 to 10.99)	0.56 (0.12 to 10.82)	--
-0.28 (-1.38 to 0.82)	-0.22 (-1.68 to 1.24)	-0.12 (-1.46 to 1.21)	-0.03 (-1.34 to 1.27)	-0.01 (-1.43 to 1.40)	SER	1.98 (0.52 to 18.57)	0.85 (0.17 to 15.06)	1.56 (0.44 to 12.09)	0.64 (0.11 to 21.50)	0.37 (0.09 to 4.05)	0.35 (0.09 to 304.7)	2.94 (0.94 to 17.19)	1.20 (0.27 to 18.95)	--
-0.33 (-1.43 to 0.78)	-0.27 (-1.72 to 1.20)	-0.17 (-1.50 to 1.17)	-0.08 (-1.38 to 1.22)	-0.06 (-1.47 to 1.35)	-0.05 (-1.45 to 1.35)	CIT	0.91 (0.07 to 3.89)	0.93 (0.20 to 2.77)	1.17 (0.05 to 5.60)	0.27 (0.04 to 0.96)	0.13 (0.03 to 91.24)	1.13 (0.45 to 3.66)	1.18 (0.11 to 4.76)	--
-0.34 (-1.44 to 0.75)	-0.28 (-1.73 to 1.17)	-0.18 (-1.51 to 1.15)	-0.09 (-1.39 to 1.20)	-0.07 (-1.48 to 1.34)	-0.06 (-1.45 to 1.34)	-0.01 (-1.41 to 1.40)	ESC	2.19 (0.22 to 9.23)	2.67 (0.06 to 14.62)	0.63 (0.05 to 2.87)	0.16 (0.05 to 196.9)	1.64 (0.46 to 13.49)	0.68 (0.14 to 13.64)	--
-0.35 (-1.19 to 0.50)	-0.29 (-1.56 to 0.99)	-0.19 (-1.32 to 0.94)	-0.10 (-1.19 to 0.99)	-0.07 (-1.30 to 1.15)	-0.07 (-1.28 to 1.16)	-0.02 (-1.23 to 1.19)	-0.01 (-1.21 to 1.20)	PAR	0.35 (0.07 to 6.80)	0.22 (0.08 to 0.87)	0.19 (0.05 to 151.6)	1.59 (0.77 to 3.95)	0.79 (0.26 to 3.77)	--
-0.36 (-1.46 to 0.74)	-0.30 (-1.76 to 1.15)	-0.20 (-1.54 to 1.13)	-0.11 (-1.42 to 1.18)	-0.09 (-1.50 to 1.32)	-0.08 (-1.48 to 1.32)	-0.03 (-1.44 to 1.37)	-0.02 (-1.42 to 1.37)	-0.01 (-1.23 to 1.19)	NEF	0.16 (0.03 to 4.50)	0.11 (0.04 to 241.2)	1.29 (0.30 to 21.89)	0.52 (0.10 to 20.79)	--
-0.49 (-1.57 to 0.58)	-0.44 (-1.88 to 1.01)	-0.33 (-1.65 to 0.98)	-0.25 (-1.53 to 1.03)	-0.22 (-1.61 to 1.17)	-0.22 (-1.60 to 1.17)	-0.17 (-1.55 to 1.22)	-0.16 (-1.54 to 1.22)	-0.15 (-1.21 to 0.91)	-0.13 (-1.52 to 1.26)	IMP	0.67 (0.17 to 471.9)	5.49 (1.96 to 20.86)	2.47 (0.62 to 21.47)	--
-0.59 (-2.21 to 1.01)	-0.53 (-2.39 to 1.33)	-0.43 (-2.20 to 1.34)	-0.34 (-2.09 to 1.40)	-0.31 (-2.14 to 1.52)	-0.31 (-2.13 to 1.52)	-0.26 (-2.10 to 1.57)	-0.25 (-2.08 to 1.57)	-0.24 (-1.92 to 1.43)	-0.23 (-2.05 to 1.59)	-0.10 (-1.92 to 1.71)	AMI	0.10 (0.02 to 32.16)	6.38 (0.01 to 24.56)	--
-0.51 (-0.99 to -0.03)	-0.45 (-1.52 to 0.62)	-0.35 (-1.24 to 0.54)	-0.26 (-1.10 to 0.58)	-0.24 (-1.25 to 0.77)	-0.23 (-1.21 to 0.77)	-0.18 (-1.18 to 0.82)	-0.17 (-1.15 to 0.81)	-0.16 (-0.86 to 0.54)	-0.15 (-1.14 to 0.85)	-0.01 (-0.98 to 0.95)	0.08 (-1.45 to 1.61)	PBO	0.79 (0.12 to 2.75)	--
-0.83 (-2.48 to 0.81)	-0.77 (-2.67 to 1.13)	-0.67 (-2.49 to 1.14)	-0.58 (-2.38 to 1.20)	-0.56 (-2.43 to 1.32)	-0.55 (-2.42 to 1.31)	-0.50 (-2.36 to 1.36)	-0.49 (-2.35 to 1.36)	-0.48 (-2.33 to 1.39)	-0.47 (-2.33 to 1.39)	-0.34 (-2.10 to 1.43)	-0.24 (-2.43 to 1.95)	-0.32 (-1.90 to 1.25)	CLO	--
-1.65 (-2.57 to -0.72)	-1.59 (-2.98 to -0.21)	-1.49 (-2.71 to -0.27)	-1.40 (-2.60 to -0.20)	-1.38 (-2.71 to -0.04)	-1.37 (-2.70 to -0.05)	-1.32 (-2.65 to 0.01)	-1.31 (-2.63 to 0.01)	-1.30 (-2.61 to 0.04)	-1.29 (-2.61 to 0.04)	-1.15 (-2.46 to 0.15)	-1.06 (-2.81 to 0.71)	-1.14 (-2.02 to -0.25)	-0.82 (-2.61 to 0.99)	NOR

En la parte inferior izquierda se aprecian la disminución de síntomas depresivos mediante evaluación de DME (valores bajo 0 favorecen a la intervención de la columna). AMI = amitriptilina, CIT = citalopram, CLO = clomipramina, DES = desipramina, DUL = duloxetina, ESC=escitalopram, FLU = fluoxetina, IMP = imipramina, MIR = mirtazapina, NEF = nefazodona, NOR = nortriptilina, PAR = paroxetina, SER = sertralina, VEN=venlafaxina.

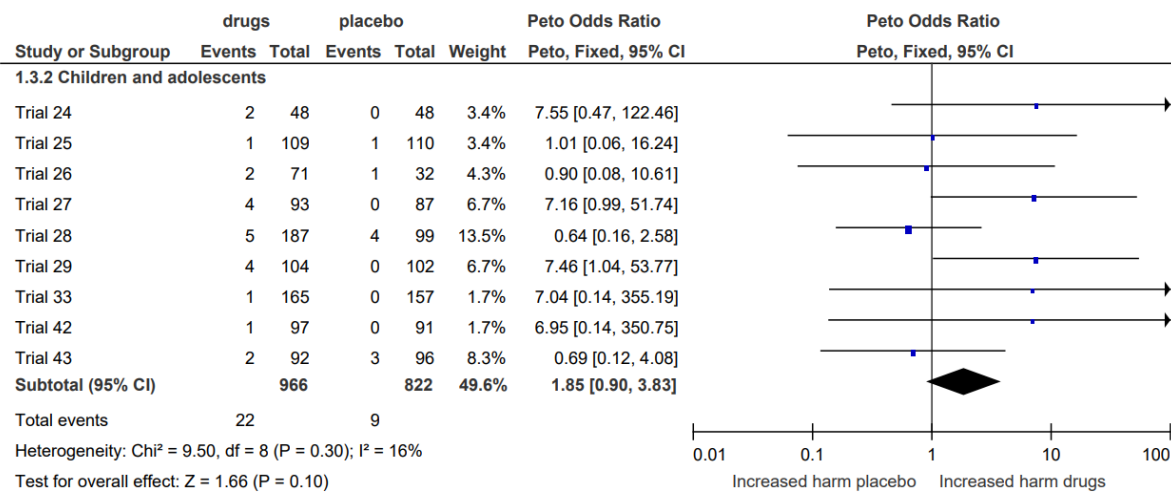
### Mortalidad



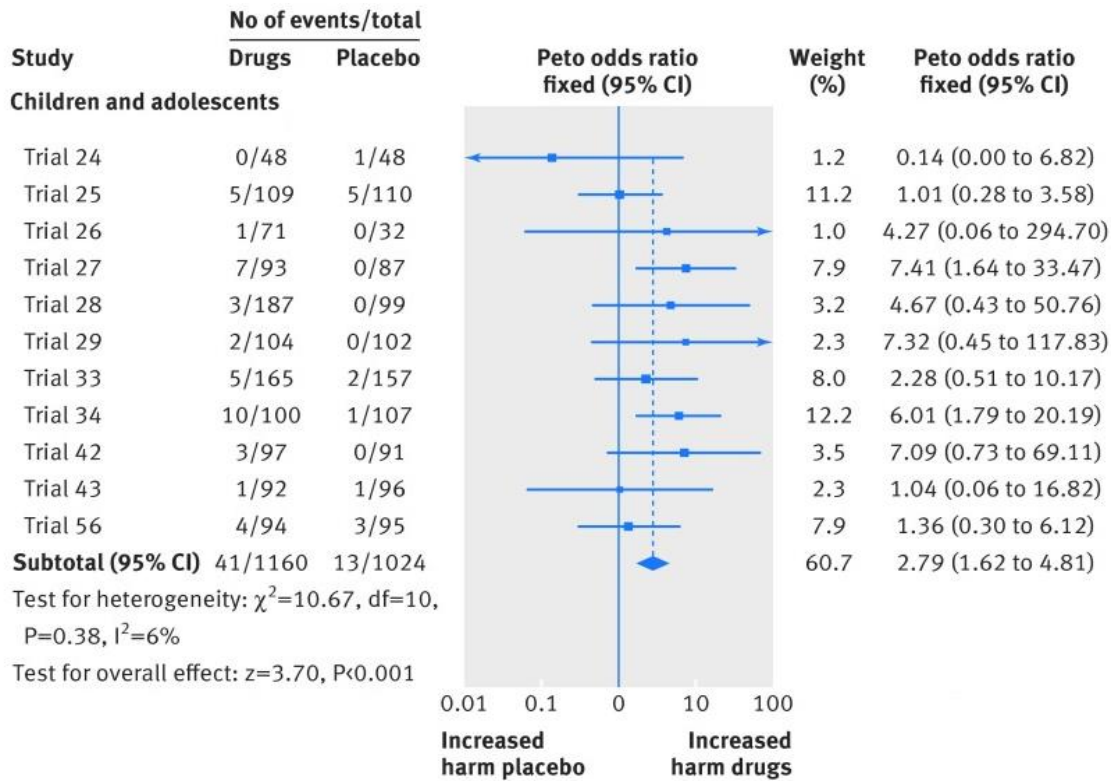
## Suicidalidad



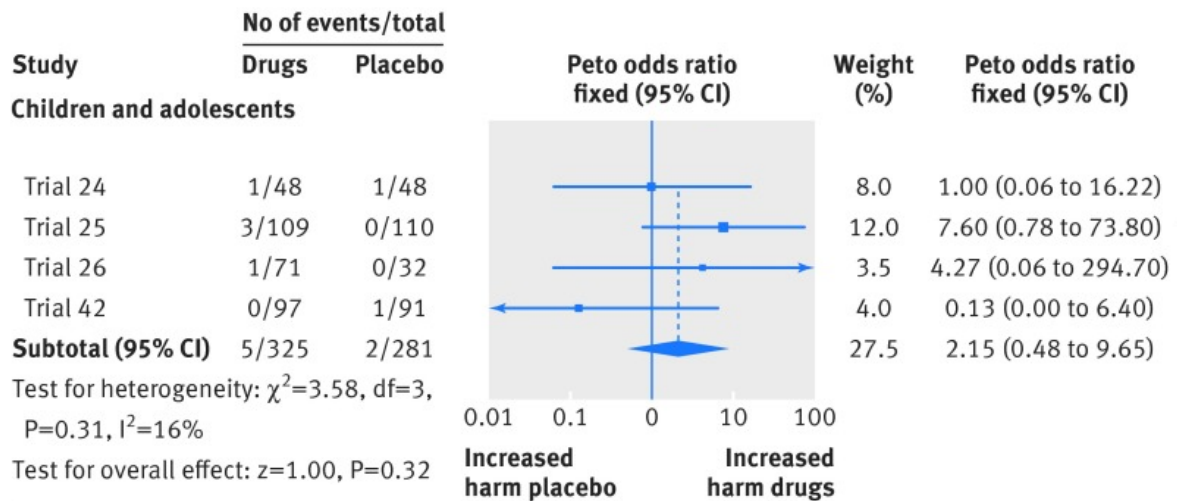
## Suicidio o intento suicida



## Autoagresiones



## Acetasia





**Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)**

INHIBIDORES SELECTIVOS DEL RECEPTOR DE SEROTONINA (ISRS) PARA DEPRESIÓN MODERADA O GRAVE EN ADOLESCENTE							
Pacientes	Adolescentes con diagnóstico de depresión moderada o grave.						
Intervención	Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS).						
Comparación	No usar.						
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto estimado**			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos	
	-- Estudios/pacientes	SIN ISRS	CON ISRS	Diferencia (IC 95%)			
Sintomatología depresiva	-- 34 ensayos / 3106 pacientes en un metanálisis en red [3]	Si bien el metanálisis en red (network metanálisis) no entrega una conclusión global de todos los antidepresivos, entrega un resultado por cada medicamento. De esta forma, el de mayor efectividad sería fluoxetina con una DME*: -0,51 (IC 95%: -0,99 a -0,03). El fármaco siguiente sería desipramina con una DME*: -0,45 (IC 95%: -1,52 a 0,62) y duloxetina con DME*: -0,35 (IC 95%: -1,24 a 0,54). A su vez, venlafaxina, mirtazapina, sertralina, citalopram, escitalopram, paroxetina, nefazodona, imipramina, amitriptilina, clomipramina, nortriptilina no alcanzan a superar una DME* de -0,3.			⊕○○○ <sup>1,2</sup> Muy baja		No está claro si ISRS podría disminuir la sintomatología en adolescentes con depresión moderada o grave, porque la certeza de la evidencia es muy baja.
Mortalidad	OR 1,28 (0,40 a 4,06) -- 9 ensayos en una RS [1] / 2.944 pacientes.	Riesgo basal desde grupo control de los ensayos			⊕⊕⊕○ <sup>3,4</sup> Moderada	ISRS probablemente aumenta la mortalidad en adolescentes con depresión moderada o grave.	
		3 por 1000	4 por 1000	Diferencia: 1 más (2 menos a 10 más)			
		Riesgo basal desde revisión sistemática de estudios observacionales***					
		3 por 1000	4 por 1000	Diferencia: 1 más (2 menos a 10 más)			
Suicidalidad	OR 2,24 (1,24 a 4,04) -- 11 ensayos en una RS [1] / 2.184 pacientes.	Riesgo basal desde grupo control de los ensayos			⊕⊕⊕⊕ <sup>3</sup> Alta	ISRS aumenta el riesgo de suicidalidad en adolescentes con depresión moderada o grave.	
		12 por 1000	26 por 1000	Diferencia: 14 más (3 más a 34 más)			
		Riesgo basal desde revisión sistemática de estudios observacionales [21]					
		205 por 1000	366 por 1000	Diferencia: 161 más (37 a 305 más)			
Suicidio o intentos suicidas	OR 1,85 (0,09 a 3,83) -- 9 ensayos en una RS [1] / 1.788 pacientes	Riesgo basal desde grupo control de los ensayos			⊕⊕⊕○ <sup>3,4</sup> Moderada	ISRS probablemente aumenta el riesgo de suicidio o intento suicida en adolescentes con depresión moderada o grave.	
		11 por 1000	20 por 1000	Diferencia: 9 más (1 menos a 30 más)			
		Riesgo basal desde revisión sistemática de estudios observacionales en un año [22]					
		179 por 1000	287 por 1000	Diferencia: 108 más (15 menos a 267 más)			
Auto-agresiones	OR 2,79 (1,62 a 4,81) -- 11 ensayos en una RS [1] / 2184 pacientes	Riesgo basal desde grupo control de los ensayos			⊕⊕⊕⊕ <sup>3</sup> Alta	ISRS aumenta el riesgo de autoagresiones en adolescentes con depresión moderada o grave.	
		13 por 1000	35 por 1000	Diferencia: 22 más (8 a 13 más)			
		Riesgo basal desde revisión sistemática de estudios observacionales****					
		300 por 1000	545 por 1000	Diferencia: 245 más (110 a 373 más)			
Acatisia	OR 2,15 (0,48 a 9,96) -- 4 ensayos aleatorizados en una RS [1] / 606 pacientes	Riesgo basal desde grupo control de los ensayos			⊕⊕⊕○ <sup>3,4</sup> Moderada	ISRS probablemente aumenta el riesgo de acatisia en adolescentes con depresión moderada o grave.	
		7 por 1000	15 por 1000	Diferencia: 8 más (4 menos a 58 más)			
		Riesgo basal desde revisión sistemática de estudios observacionales					
		No se identificaron					

IC 95%: Intervalo de confianza del 95% // OR: Odds ratio // DME: Diferencia de medias estandarizada // RS: Revisión sistemática.

GRADE: Grados de evidencia Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation.

\* La diferencia de medias estandarizada se utiliza cuando el desenlace ha sido medido en diferentes escalas y es difícil de interpretar clínicamente. Una regla general es que valores menores a 0,2 son de poca relevancia clínica, valores de 0,5 de relevancia moderada y 0,8 relevancia clínica importante. En este caso, valores negativos favorecen la intervención.

\*\*El riesgo SIN ISRS está basado en el riesgo del grupo control en los estudios. El riesgo CON ISRS (y su intervalo de confianza) está calculado a partir del efecto relativo (y su intervalo de confianza).

\*\*\*En el riesgo basal de mortalidad, se utilizó la mortalidad chilena global de esta población (1,5 por 1000) [23], a la cual se le aplicó un RR de 1,71 (1,54 a 1,90) [24].

\*\*\*\*En el riesgo basal de autoagresiones se utilizó el promedio de dos estudios de una revisión sistemática [25].

<sup>1</sup> Se disminuyó dos niveles de certeza de evidencia por sospecha de sesgo de publicación y reporte selectivo.

<sup>2</sup> Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por imprecisión, ya que cada extremo del intervalo de confianza conlleva una decisión diferente.

<sup>3</sup> Si bien existe sospecha de sesgo de publicación y reporte selectivo, una revisión sistemática realizó una búsqueda a través de registros clínicos para intentar compensar esto, por lo que se decidió no disminuir certeza de la evidencia.

<sup>4</sup> Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por imprecisión, ya que cada extremo del intervalo de confianza conlleva una decisión diferente. Sin embargo, es importante observar que el mayor porcentaje del intervalo de confianza se encuentra en la dirección en contra de la intervención, y probablemente la imprecisión solo se debe a la baja cantidad de estudios que entregan estos desenlaces.

Fecha de elaboración de la tabla: Febrero, 2019.

## Referencias

1. Sharma T, Guski LS, Freund N, Gøtzsche PC. Suicidality and aggression during antidepressant treatment: systematic review and meta-analyses based on clinical study reports. *BMJ (Clinical research ed.)*. 2016;352:i65
2. Bridge JA, Iyengar S, Salary CB, Barbe RP, Birmaher B, Pincus HA, Ren L, Brent DA. Clinical response and risk for reported suicidal ideation and suicide attempts in pediatric antidepressant treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2007;297(15):1683-96
3. Cheung AH, Emslie GJ, Mayes TL. Review of the efficacy and safety of antidepressants in youth depression. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*. 2005;46(7):735-54
4. Cipriani A, Zhou X, Del Giovane C, Hetrick SE, Qin B, Whittington C, Coghill D, Zhang Y, Hazell P, Leucht S, Cuijpers P, Pu J, Cohen D, Ravindran AV, Liu Y, Michael KD, Yang L, Liu L, Xie P, Zhou X. Comparative efficacy and tolerability of antidepressants for major depressive disorder in children and adolescents: a network meta-analysis. *Lancet*. 2016;388(10047):881-890
5. Cooper C, Katona C, Lyketsos K, Blazer D, Brodaty H, Rabins P, de Mendonça Lima CA, Livingston G. A systematic review of treatments for refractory depression in older people. *The American journal of psychiatry*. 2011;168(7):681-8
6. Courtney DB. Selective serotonin reuptake inhibitor and venlafaxine use in children and adolescents with major depressive disorder: a systematic review of published randomized controlled trials. *Canadian journal of psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie*. 2004;49(8):557-63
7. Dubicka B, Hadley S, Roberts C. Suicidal behaviour in youths with depression treated with new-generation antidepressants: meta-analysis. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*. 2006;189(NOV.):393-8
8. Hammad TA, Laughren T, Racoosin J. Suicidality in pediatric patients treated with antidepressant drugs. *Archives of general psychiatry*. 2006;63(3):332-9.
9. Ignaszewski MJ, Waslick B. Update on Randomized Placebo-Controlled Trials in the Past Decade for Treatment of Major Depressive Disorder in Child and Adolescent Patients: A Systematic Review. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*. 2018;28(10):668-675
10. Julious SA. Efficacy and suicidal risk for antidepressants in paediatric and adolescent patients. *Statistical methods in medical research*. 2013;22(2):190-218
11. Kaizar EE, Greenhouse JB, Seltman H, Kelleher K. Do antidepressants cause suicidality in children? A Bayesian meta-analysis. *Clinical trials (London, England)*. 2006;3(2):73-90; discussion 91-8
12. Palanca M, Inmaculada, Fernández M, Lidia, Morant G, Consuelo. Suicide risk in pediatric populations treated with antidepressives: impact of the 2003 alert in prescription and research in efficacy and safety. *Revista chilena de pediatría*. 2011;82(4):277-288
13. Papanikolaou K, Richardson C, Pehlivanidis A, Papadopoulou-Daifoti Z. Efficacy of antidepressants in child and adolescent depression: a meta-analytic study. *Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)*. 2006;113(3):399-415

14. Sarah E Hetrick, Joanne E McKenzie, Georgina R Cox, Magenta B Simmons, Sally N Merry. Newer generation antidepressants for depressive disorders in children and adolescents. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012;11(3):CD004851
15. Spielmanns GI, Gerwig K. The efficacy of antidepressants on overall well-being and self-reported depression symptom severity in youth: a meta-analysis. *Psychotherapy and psychosomatics*. 2014;83(3):158-164
16. Tamayo JM, Rosales-Barrera JI, Villaseñor-Bayardo SJ, Rojas-Malpica C. Literature review on management of treatment-resistant depression. *Salud Ment (Mexico City)*. 2011;34(3):257-266
17. Tsapakis EM, Soldani F, Tondo L, Baldessarini RJ. Efficacy of antidepressants in juvenile depression: meta-analysis. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*. 2008;193(1):10-7
18. Turner P, Kantaria R, Young AH. A systematic review and meta-analysis of the evidence base for add-on treatment for patients with major depressive disorder who have not responded to antidepressant treatment: a European perspective. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*. 2014;28(2):85-98
19. Xu, Y., Bai, S. J., Lan, X. H., Qin, B., Huang, T., Xie, P.. Randomized controlled trials of serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor in treating major depressive disorder in children and adolescents: A meta-analysis of efficacy and acceptability. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2016;49(6)
20. Zhou X, Qin B, Del Giovane C, Pan J, Gentile S, Liu Y, Lan X, Yu J, Xie P. Efficacy and Tolerability of Antidepressants in the Treatment of Adolescents and Young Adults with Depression and Substance Use Disorders: A Systematic Review and Meta-analysis. *Addiction (Abingdon, England)*. 2015;110(1):38-48.
21. De Crescenzo F, Serra G, Maisto F, Uchida M, Woodworth H, Casini MP, Baldessarini RJ, Vicari S. Suicide Attempts in Juvenile Bipolar Versus Major Depressive Disorders: Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2017;56(10):825-831.e3
22. Wesselhoeft R, Sørensen MJ, Heiervang ER, Bilenberg N. Subthreshold depression in children and adolescents - a systematic review. *Journal of affective disorders*. 2013;151(1):7-22
23. World Health Organization. Probability of dying per 1000 children, aged 5 to 14. Data by country. [Internet]. <http://apps.who.int/gho/data/view.main.CM5TO14v>. Consultado en febrero, 2019.
24. Walker ER, McGee RE, Druss BG. Mortality in mental disorders and global disease burden implications: a systematic review and meta-analysis. *JAMA psychiatry*. 2015;72(4):334-41
25. Plener PL, Schumacher TS, Munz LM, Groschwitz RC. The longitudinal course of non-suicidal self-injury and deliberate self-harm: a systematic review of the literature. *Borderline personality disorder and emotion dysregulation*. 2015;2:2
26. Almeida-Montes LG, Friederichsen A. Treatment of major depressive disorder with fluoxetine in children and adolescents. A double-blind, placebo-controlled study. *Psiquiatria Biologica* 2005; 12: 198-205.
27. Atkinson SD, Prakash A, Zhang Q, et al. A double-blind efficacy and safety study of duloxetine flexible dosing in children and adolescents with major depressive disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2014; 24: 180-9.



28. Attari A, Moghaddam FY, Hasanzadeh A, Soltani M, Mahmoodi M. Comparison of efficacy of fluoxetine with nortriptyline in treatment of major depression in children and adolescents: A double-blind study. *Journal of Research in Medical Sciences* 2006; 11: 24-30.
29. B1Y-MC-HCCJ. Fluoxetine: fluoxetine versus placebo in adolescent depressed patients. 17 November 2004. [www.lillytrials.com/results/Prozac.pdf](http://www.lillytrials.com/results/Prozac.pdf) (accessed April 17, 2015).
30. Berard R, Fong R, Carpenter DJ, Thomason C, Wilkinson C. An international, multicenter, placebo-controlled trial of paroxetine in adolescents with major depressive disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2006; 16: 59-75.
31. 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: 22-9.
32. Bristol-Myer Squibb. Review and evaluation of clinical data. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/UCM164073.pdf> (accessed August 25, 2014)
33. Emslie GJ, Findling RL, Rynn MA, et al. Efficacy and Safety of Nefazadone in the Treatment of Adolescents with Major Depressive Disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2002; 12: 299.
34. Emslie GJ, Findling RL, Yeung PP, Kunz NR, Li Y, Venlafaxine ER for the treatment of pediatric subjects with depression: results of two placebo-controlled trials. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007; 46: 479-88.
35. Emslie GJ, Heiligenstein JH, Wagner KD, 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: 1205-15.
36. Emslie GJ, Prakash A, Zhang Q, Pangallo BA, Bangs ME, March JS. A double-blind efficacy and 16 safety study of duloxetine fixed doses in children and adolescents with major depressive disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2014; 24: 170-9.
37. Emslie GJ, Rush AJ, Weinberg WA, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of fluoxetine in children and adolescents with depression. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 1031-7.
38. 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: 721-9.
39. Emslie GJ, Wagner KD, Kutcher S, et al. Paroxetine treatment in children and adolescents with major depressive disorder: a randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006; 45: 709-19.
40. Findling RL, Pagano ME, McNamara NK, et al. The short-term safety and efficacy of fluoxetine in depressed adolescents with alcohol and cannabis use disorders: a pilot randomized placebo-controlled trial. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health* 2009; 3: 11.
41. Geller B, Cooper TB, Graham DL, Fetner HH, Marsteller FA, Wells JM. Pharmacokinetically designed double-blind placebo-controlled study of nortriptyline in 6- to 12-year-olds with major depressive disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1992; 31: 34-44.
42. Geller B, Cooper TB, Graham DL, Marsteller FA, Bryant DM. Double-blind placebo-controlled study of nortriptyline in depressed adolescents using a "fixed plasma level" design. *Psychopharmacol Bull* 1990; 26: 85-90.

43. Hongfen C, Weidong J, Guoquan Z, et al. A randomized and double-blind clinical trial of venlafaxine hydrochloride sustained release capsules for treating juvenile depression. *Eur Psychiatry* 2009; 24: S502.
44. Hughes CW, Preskorn SH, Weller E, Weller R, Hassanein R, Tucker S. The effect of concomitant disorders in childhood depression on predicting treatment response. *Psychopharmacol Bull* 1990; 26: 235-8.
45. Keller MB, Ryan ND, Strober M, et al. Efficacy of paroxetine in the treatment of adolescent major depression: a randomized, controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001; 40: 762-72.
46. Klein RG1, Mannuzza S, Koplewicz HS, et al. Adolescent depression: controlled desipramine treatment and atypical features. *Depress Anxiety* 1998; 7: 15-31.
47. Kutcher S, Boulos C, Ward B, et al. Response to desipramine treatment in adolescent depression: a fixed-dose, placebo-controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994; 33: 686-94.
48. Kye CH, Waterman GS, Ryan ND, et al. A randomized, controlled trial of amitriptyline in the acute treatment of adolescent major depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996; 35: 1139-44.
49. March J, Silva S, Petrycki S, 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: 807-20.
50. Organon Pharmaceuticals USA Inc. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, efficacy and safety study of Remeron in outpatient children and adolescents with major depressive disorder. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/UCM164066.pdf> (accessed May 20, 2015).
51. Paxil Japanese post marketing paediatric study in depression (double-blind, placebo controlled study) [clinical trial]. *ClinicalTrials.gov* Identifier: NCT00812812. [www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00812812?term=A+randomised%2C+double-blind%2C+placebo+controlled%2C+parallel+group%2C+flexible+dose+study+to+evaluate+the+efficacy+and+safety+of+Paxil%2CAE+Tablets+in+children+and+adolescents+with+Major+Depressive+Disorder&rank=1](http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00812812?term=A+randomised%2C+double-blind%2C+placebo+controlled%2C+parallel+group%2C+flexible+dose+study+to+evaluate+the+efficacy+and+safety+of+Paxil%2CAE+Tablets+in+children+and+adolescents+with+Major+Depressive+Disorder&rank=1) (accessed May 22, 2015).
52. Puig-Antich J, Perel JM, Lupatkin W, et al. Imipramine in prepubertal major depressive disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1987; 44: 81-9.
53. von Knorring AL, Olsson GI, Thomsen PH, Lemming OM, Hultén A. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of citalopram in adolescents with major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2006; 26: 311-5.
54. Wagner KD, Ambrosini P, Rynn M, et al. Efficacy of sertraline in the treatment of children and adolescents with major depressive disorder: two randomized controlled trials. *JAMA* 2003; 290: 1033-41. 17
55. Wagner KD, Jonas J, Findling RL, Ventura D, Saikali K. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of escitalopram in the treatment of pediatric depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006; 45: 280-8.
56. 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: 1079-83.