

M. A. Jiménez-Arriero<sup>1</sup>  
 I. Fernández<sup>2</sup>  
 J. Vidal<sup>1</sup>  
 C. Herráez<sup>3</sup>  
 M. Parellada<sup>4</sup>  
 M. A. Cruz<sup>5</sup>  
 P. Pérez-Cayuela<sup>5</sup>  
 M. Ausejo<sup>5</sup>

# Utilización de antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina en niños y adolescentes con depresión mayor

<sup>1</sup>Hospital Universitario Doce de Octubre  
 Servicio Madrileño de Salud

<sup>2</sup>Servicio de Farmacia  
 Área 11 de Atención Primaria  
 Servicio Madrileño de Salud

<sup>3</sup>Centro de Salud Mental de Torrejón de Ardoz  
 Servicio Madrileño de Salud

<sup>4</sup>Hospital General Universitario Gregorio  
 Marañón  
 Servicio Madrileño de Salud

<sup>5</sup>Subdirección General de Asistencia Farmacéutica  
 Dirección General de Farmacia y Productos  
 Sanitarios  
 Consejería de Sanidad y Consumo  
 Comunidad de Madrid

El tratamiento de la depresión en niños y adolescentes es una cuestión sanitaria de primer orden y actualmente asociada a elevada alarma social. En los últimos años han aparecido estudios que ponen en cuestión el uso de los antidepresivos en estas poblaciones del modo en que se ha estado realizando. En este trabajo analizamos la información proporcionada por los organismos oficiales y por las principales revisiones publicadas sobre el tema. Los resultados muestran un aumento del riesgo de desinhibición conductual, irritabilidad, conductas agresivas, autolesiones e incremento de ideación suicida con el uso de los antidepresivos en niños y jóvenes. Se puede añadir que no se han registrado suicidios consumados. Hasta el momento actual sólo disponemos de pruebas de eficacia antidepresiva en el caso de fluoxetina para depresiones moderadas-graves en niños y adolescentes y para los antidepresivos tricíclicos en los adolescentes. Las importantes dificultades metodológicas y la escasez de estudios sólo permiten considerar los resultados como exploratorios y es difícil extraer conclusiones clínicas definitivas, pero son útiles para guiar la investigación futura.

**Palabras clave:**  
 Antidepresivos. Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). Niños. Adolescentes. Depresión mayor. Suicidio.

*Actas Esp Psiquiatr* 2007;35(5):342-350

## Selective serotonin reuptake inhibitors: use in children and adolescents with major depressive disorder

Treatment of depression in children and adolescents is a health care question of primary importance and it is presently associated to significant social concern. In recent years some studies have appeared that throw light on the question of the use of antidepressants in these sectors of the population in which they have been used. Information provided by national agencies, associations of health professional's guidelines and other publications have been reviewed. The results show an increase in aggressive and

desinhibitional behavior, irritability, self-injuries and an increase in suicidal motivation with the use of antidepressants in children and adolescents. It can be added that no completed suicides have been recorded. Proof of antidepressant effectiveness only appears in the case of fluoxetine for moderate to severe depressions in children and adolescents and for tricyclic antidepressants in adolescents. The important methodological difficulties and the lack of studies only allow to consider the results as exploratory and it is hard to obtain definitive clinical results, however, they are useful to guide future investigation.

**Key words:**  
 Antidepressants. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI). Children. Adolescents. Major depressive. Suicide.

## INTRODUCCIÓN

La prescripción de fármacos antidepresivos se ha generalizado en la práctica psiquiátrica. Es el tratamiento farmacológico de elección para los trastornos depresivos de pacientes adultos y se usan habitualmente en otras patologías en las que han demostrado eficacia clínica (ansiedad generalizada, trastorno de pánico y trastorno obsesivo-compulsivo, entre otros). Incluso el mayor conocimiento de su manejo ha animado a los médicos a indicarlos en situaciones para las que no están aprobados oficialmente; por ejemplo, en situaciones relacionadas con problemas de impulsividad o en cuadros dolorosos refractarios. También en el caso de la población infantil y juvenil, en parte por la necesidad de buscar alternativas terapéuticas eficaces, se ha extendido su utilización en la depresión mayor, aunque los antidepresivos no disponen aún en España de indicación oficial para ello en esa población.

En niños la prevalencia de depresión es de alrededor del 2%, cifra que se incrementa hasta entre el 4 y el 6% en los adolescentes<sup>1</sup> y supone una causa de importante morbilidad y de mortalidad dada la asociación existente con el suicidio, que es la tercera causa de muerte en este segmento de edad<sup>2</sup>. Además del sufrimiento que supone en el paciente, provoca un grave problema de salud pública debido al importante consumo de recursos que ocasiona tanto a nivel primario como especializado.

Correspondencia:  
 Miguel Ángel Jiménez-Arriero  
 Servicio de Psiquiatría  
 Hospital Universitario Doce de Octubre  
 28041 Madrid  
 Correo electrónico: mjimenez.hdoc@salud.madrid.org

Dada la gran variabilidad de la expresión clínica de la depresión, su carácter etiológico multifactorial y el gran peso que en el origen y desarrollo de algunas depresiones tienen los factores emocionales y ambientales, no se debe olvidar la existencia de alternativas terapéuticas no farmacológicas, principalmente en las depresiones leves y moderadas, ya que es en ellas en las que más peso presentan los factores ambientales y psicobiográficos.

A pesar de las dificultades para la aplicación de una metodología de «medicina basada en pruebas» en el análisis de la eficacia de las técnicas psicoterapéuticas y psicoeducativas<sup>3</sup>, existen algunos estudios que evalúan la eficacia de las intervenciones psicoterapéuticas en población infantojuvenil con depresión mayor leve-moderada aportando resultados favorables y en algunos casos incluso con un balance positivo superior al farmacológico<sup>4</sup>. Incluso en la guía de práctica clínica del National Institute for Health and Clinical Excellence publicada en septiembre de 2005<sup>5</sup>, en la que se separan las recomendaciones terapéuticas según la gravedad del trastorno aplicando criterios de la CIE-10, recomiendan el uso de técnicas psicoterapéuticas y no de antidepresivos como primera línea de tratamiento en los niños o adolescentes con depresión leve, indicando, además, que en los casos en los que estén recomendados los psicofármacos éstos deben ser siempre utilizados en combinación con terapias psicológicas. Sin embargo, hay que tener en cuenta que la accesibilidad real al tratamiento suele ser un factor limitante importante.

Poder recurrir a tratamientos más accesibles y eficaces se ha transformado para los profesionales sanitarios en uno de los retos recientes más importantes para el manejo de la depresión mayor en población infantil y juvenil. En ese sentido, los antidepresivos han sido considerados en los últimos años como una alternativa plausible, dada la gravedad de la enfermedad y la necesidad de administrar un tratamiento que logre controlar los síntomas, principalmente en el caso de las depresiones mayores graves y con riesgo de suicidio. El problema ha surgido cuando investigaciones de los últimos años han cuestionado el uso de antidepresivos en los niños y adolescentes<sup>6</sup>. En efecto, el incremento de conductas asociadas al suicidio y la falta de evidencias acerca de la eficacia de estos tratamientos han generado dudas sobre la seguridad de estos fármacos y la alarma social se ha visto reflejada en la movilización de instituciones científicas y organismos gubernamentales<sup>7</sup>. El objetivo de este artículo es realizar un análisis de la información más relevante disponible sobre el uso de antidepresivos en niños y adolescentes con la finalidad de orientar la toma de decisiones clínicas y contribuir al mejor uso de dichos fármacos.

## MÉTODOS

Se han revisado las publicaciones del grupo Cochrane y de organismos reguladores del uso de los medicamentos de di-

versos países: Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos<sup>8</sup>, American College of Neuropsychopharmacology (ACNP)<sup>9</sup>, Australian Drug Evaluation Committee (ADEC)<sup>10</sup>, Health Canada<sup>11</sup>, Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA)<sup>12</sup> del Reino Unido, European Medicines Agency (EMA)<sup>13</sup> y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)<sup>14</sup>. También se ha realizado una búsqueda en Medline seleccionando metaanálisis y revisiones sistemáticas.

## RESULTADOS

En la tabla 1 se resumen las principales características de las revisiones sistemáticas y metaanálisis analizados y en la tabla 2 se sintetizan las principales conclusiones de los organismos e instituciones oficiales.

Dentro del grupo Cochrane para el estudio de la depresión, la ansiedad y las neurosis, Hazell et al.<sup>15</sup> publicaron una revisión de los ensayos controlados y aleatorizados que comparaban la eficacia de los antidepresivos tricíclicos frente a placebo en depresión infantojuvenil. Los resultados obtenidos sugieren que no está justificado el uso de antidepresivos tricíclicos en la etapa prepuberal y que, si bien existe cierta evidencia de la eficacia de estos fármacos en la depresión de los adolescentes, el tamaño del efecto es, a lo sumo, moderado.

La MHRA, agencia inglesa encargada de la regulación de los fármacos, revisó 13 ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo<sup>16</sup> (2 con fluoxetina, 2 con sertralina, 3 con paroxetina, 2 con citalopram, 2 con venlafaxina y 2 con mirtazapina). No encontraron evidencia de eficacia para la depresión mayor infantojuvenil de estos fármacos y sí un riesgo asociado de más ideación y gestos suicidas. El balance beneficio/riesgo era desfavorable para paroxetina, venlafaxina, sertralina, citalopram, escitalopram y mirtazapina. No fue posible conocer el perfil de la fluvoxamina dada la ausencia de estudios en población pediátrica. Sólo fluoxetina demostró eficacia en el tratamiento de la enfermedad depresiva, aunque, como el resto de los ISRS, también se asoció a un ligero incremento de conductas autolesivas y pensamientos suicidas. Por tanto, el Committee on Safety of Medicines (CSM) de la MHRA<sup>17</sup> contraindicó el inicio de nuevos tratamientos con los fármacos señalados, salvo fluoxetina. En el caso de que un paciente estuviera mejorando con alguno de ellos, se consideró como opción aceptable terminar el tratamiento en curso del modo recomendado.

La FDA americana<sup>18,19</sup>, tras la revisión exhaustiva de la información aportada por 24 ensayos que incluían más de 4.400 pacientes, determinó la obligación de incluir una etiqueta «negra» avisando sobre el incremento de ideación y conducta autolesivas asociado al uso de cualquier antidepresivo. El análisis mostró un mayor riesgo de conductas asociadas con el riesgo suicida durante los primeros meses de tratamiento (4% en los pacientes tratados con el antide-

Tabla 1

## Resumen de las revisiones sistemáticas y metaanalíticas

	Número de estudios	Número de pacientes	Edad	Fármacos	Conclusión
Hazell (actualización) et al., 2005	13	506	6-18 años	Antidepresivos tricíclicos (ATC)	Los ATC han mostrado una respuesta similar a placebo en prepúberes. En adolescentes, se observó una respuesta superior a placebo, pero de magnitud moderada.
Jureidini et al., 2004	6	941*	6-18 años	Fluoxetina Sertralina Paroxetina Venlafaxina	No hay evidencia suficiente de que el beneficio clínico compense los riesgos de ISRS frente a placebo.
Whittington et al., 2004	5 estudios publicados. Datos no publicados aportados por el Comité de Seguridad de Medicamentos del Reino Unido	911 incluidos en estudios publicados	5-18 años	Fluoxetina Paroxetina Sertralina Citalopram Venlafaxina	Los datos publicados sugieren un perfil favorable para ISRS, pero sólo fluoxetina mantiene el balance positivo cuando se añaden los datos no publicados. Debería desaconsejarse el uso de venlafaxina e ISRS en depresión infantojuvenil, salvo en el caso de fluoxetina.
Courtney, 2004	6 (los mismos que Jureidini)	Ver Jureidini			Los problemas metodológicos observados en los diferentes estudios son una limitación para generalizar sus conclusiones.
Cheung, 2005	8 estudios publicados y datos no publicados	2.911	6-18 años	Fluoxetina Paroxetina Sertralina Citalopram Venlafaxina Mirtazapina Nefazodona	La gran variabilidad en la metodología de los estudios podría explicar los diferentes resultados. No hay evidencias que permitan diferenciar entre los distintos ISRS.
Hammad**, 2006	24 (16 estudios en depresión mayor)	4.582	Son pacientes pediátricos, pero no se especifica el rango de edad	Bupropión*** Citalopram Fluoxetina Fluvoxamina*** Nefazodona Paroxetina Mirtazapina Sertralina Venlafaxina	El uso de antidepresivos en pacientes pediátricos se asoció a un incremento del riesgo de comportamientos o pensamientos relacionados con el suicidio, de magnitud moderada.

\* Tratados con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o placebo. \*\* En este estudio se evalúan aspectos relacionados con la seguridad (comportamientos relacionados con el suicidio), no con la eficacia.\*\*\* Con estos fármacos no hay estudios en depresión mayor.

presivo, doble que en el grupo placebo) y de reacciones de hostilidad o agitación (13,4% con respecto a placebo). No se registró ningún suicidio. Al igual que en otros análisis, sólo para fluoxetina se consideraba que había evidencia de eficacia en depresión mayor infantojuvenil.

En la revisión realizada por el ACNP<sup>9</sup> se incluyen 15 estudios controlados con placebo, doble ciego y aleatorizados, publicados y no publicados (contiene los revisados por la MHRA), en más de 2.000 jóvenes con depresión mayor. Dos

de ellos fueron realizados con fluoxetina, 2 con citalopram, 2 con mirtazapina, 2 con nefazodona, 3 con paroxetina, 2 con sertralina y 2 con venlafaxina. En el caso de fluoxetina, sertralina, paroxetina, citalopram y nefazodona demostraron eficacia antidepresiva en al menos un estudio comparativo con placebo controlado y aleatorizado (PCR) de los realizados en esta población, por lo que asumen que pueden ser fármacos eficaces en el tratamiento de la depresión mayor en niños y adolescentes. Consideran que las discrepancias en los resultados obtenidos con respecto a otros análisis

Tabla 2

## Principales conclusiones de organismos y agencias reguladoras sobre la eficacia y seguridad de los nuevos antidepresivos

Institución	Conclusiones
MHRA (Reino Unido)	Balance beneficio/riesgo desfavorable para paroxetina, venlafaxina, sertralina, citalopram, escitalopram y mirtazapina
FDA (EE.UU.)	Sólo fluoxetina demostró eficacia en el tratamiento de la depresión, aunque, al igual que los antidepresivos antes citados, se asoció a un ligero incremento de conductas autolesivas y pensamientos suicidas Mayor riesgo de conductas asociadas con el suicidio y de reacciones de hostilidad y agitación con antidepresivos que con placebo durante los primeros meses de tratamiento Sólo fluoxetina demostró eficacia en el tratamiento de la depresión (está aprobada para niños > 7 años)
American College of Neuropsychopharmacology (EE.UU.)	Los ISRS pueden ser eficaces en depresión infantojuvenil, aunque existen limitaciones metodológicas en los estudios disponibles No se confirma el potencial incremento del riesgo de suicidios asociado a estos fármacos
EMA/ AEMPS (Europa/España)	Mayor riesgo de comportamiento suicida y de hostilidad con ISRS, duloxetina, mianserina, mirtazapina, reboxetina o venlafaxina que con placebo Sólo fluoxetina demostró eficacia en el tratamiento de la depresión. Sólo fluoxetina ha mostrado un balance beneficio/riesgo favorable. Se da el visto bueno a su autorización

ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

están probablemente causadas por diferencias metodológicas y recomiendan estudios adicionales. Respecto al riesgo de suicidio afirman que los datos obtenidos de los ensayos clínicos, de estudios epidemiológicos y de estudios de autopsias no confirman el posible incremento de suicidios motivados por el uso de los citados antidepresivos en población infantojuvenil en tratamiento por depresión mayor. La ACNP no encuentra objeción para que tanto los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) como los antidepresivos de nueva generación se continúen utilizando como tratamiento psicofarmacológico eficaz y accesible en niños y adolescentes para el tratamiento de aquellos casos de depresión mayor que por su gravedad así lo requieran.

En la revisión realizada por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA<sup>20,21</sup> acerca del balance riesgo-beneficio del uso de los ISRS en niños y adolescentes se incluyeron los siguientes fármacos: citalopram, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, mianserina, mirtazapina, reboxetina y venlafaxina. Encontraron que el comportamiento suicida (intento de suicidio e ideación suicida) y de hostilidad (fundamentalmente comportamiento agresivo) ocurría con mayor frecuencia en el grupo de niños y adolescentes tratados con estos antidepresivos respecto al grupo de los que recibieron placebo. Sólo fluoxetina demostraba una eficacia antidepresiva moderada. Concluyeron que los antidepresivos señalados no deben utilizarse en niños y adolescentes, excepto en las indicaciones terapéuticas específicamente autorizadas. Plan-teaban que en casos aislados, cuando por una necesidad clínica individual el médico tomase la decisión de usar estos

fármacos para el tratamiento de depresión o ansiedad en este grupo de edad, se debería hacer un seguimiento estrecho ante la posible aparición de comportamiento suicida, autolesión u hostilidad, especialmente durante el inicio del tratamiento.

Recientemente, la EMA ha emitido un dictamen favorable para ampliar la indicación de fluoxetina a niños de 8 años de edad o más y adolescentes con depresión moderada a severa que no responden a psicoterapia, fruto de una rigurosa evaluación de los datos disponibles sobre el uso de fluoxetina en niños y adolescentes con depresión mayor<sup>22</sup>.

La aplicación y difusión de las conclusiones del CHMP de la EMA en España es asumida por la AEMPS. Desde esta institución y por los cauces habituales se ha informado a los profesionales sanitarios españoles de todo el proceso mediante notas informativas enviadas a través de la red de alertas y mediante la información incluida en las páginas web de la AEMPS<sup>23,24</sup>. Igualmente la difusión ha sido realizada en las respectivas comunidades autónomas por sus organismos correspondientes. En el caso de la Comunidad de Madrid se hizo mediante el Boletín RAM del Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid<sup>25</sup>.

La última nota informativa de la AEMPS, del 6 de junio de 2006, informa de que la revisión de los expertos de la EMA arroja un balance beneficio/riesgo favorable para el uso de fluoxetina en depresión infantojuvenil<sup>24</sup>. Queda pendiente la autorización formal por la Comisión Europea antes

de que se apruebe la indicación en España. En cualquier caso, su uso en esta situación deberá plantearse bajo las siguientes condiciones:

- En depresión moderada a grave.
- En adolescentes y niños de 8 años o más.
- Si la depresión no responde a terapia psicológica después de 4-6 sesiones.
- En combinación con terapia psicológica.
- A una dosis inicial de 10 mg/día, la cual puede incrementarse a 20 mg/día tras 1-2 semanas de tratamiento.
- Vigilando el comportamiento suicida estrechamente, especialmente durante el inicio del tratamiento.
- Considerando que si no se obtiene beneficio clínico al cabo de 9 semanas se debe reevaluar el tratamiento.

Asimismo, las autoridades establecen que el laboratorio titular de la autorización de comercialización deberá llevar a cabo estudios adicionales para garantizar que la seguridad de fluoxetina en este grupo de población se mantiene aceptable.

Ante lo expuesto anteriormente, fluoxetina sería el único fármaco, entre los ISRS y antidepresivos de nueva generación, autorizado para el tratamiento de la depresión en niños y adolescentes. Conviene recordar que para la utilización de medicamentos en indicaciones no autorizadas se deben seguir los procedimientos legales previstos (ensayos clínicos o uso compasivo<sup>26</sup>). Este último procedimiento debe restringirse a pacientes aislados y a circunstancias excepcionales, cuando el médico considere indispensable la utilización del medicamento. Es imprescindible el consentimiento informado del paciente o de su representante legal, así como un informe clínico en el que el médico justifique la necesidad de dicho tratamiento, correspondiendo a la administración sanitaria el ser conocedora y autorizar y supervisar dicha actuación.

Además de los análisis e informes realizados por las diferentes agencias reguladoras existen varios estudios independientes que valoran este problema. En la siguiente revisión exponemos aquellos que han tenido un mayor peso en las decisiones adoptadas. En el metaanálisis realizado por Jureidini et al. en 2004 se revisaron siete estudios controlados (PRC) (tres con fluoxetina, uno con paroxetina, dos con sertralina y uno con venlafaxina) que incluían un total de 477 pacientes tratados con antidepresivos frente a 464 tratados con placebo. Ninguno de los estudios presentó datos de las tasas de autolesiones y no se registraron casos de suicidios consumados. Se señala que los efectos adversos de aparición rara (como el suicidio) son difícilmente detectables en los ensayos controlados aleatorizados. Encontraron datos de una eficacia importante del placebo y que sólo era superada por la de los antidepresivos en algunas de las variables de medida utilizadas, por lo que concluyeron que la pretensión de eficacia de los antidepresivos podía haber sido exagerada por los autores y cuestionaron la indepen-

dencia de los resultados debido al patrocinio de los ensayos clínicos por la industria farmacéutica. No encontraron evidencia suficiente de que estos fármacos aporten un beneficio clínico para el grupo de pacientes en estudio, por lo que no consideraron recomendado su uso como antidepresivos en esta población.

La revisión sistemática realizada por Whittington et al. en 2004<sup>6</sup> analizó los datos publicados y no publicados de los ensayos en los que cualquier antidepresivo había sido comparado con placebo en depresión infantojuvenil. Se seleccionaron cinco ensayos PCR publicados (dos con fluoxetina, uno con paroxetina y dos con sertralina) que superaron unos criterios de calidad metodológica y se analizaron de nuevo los datos utilizados por el CSM de la MHRA del Reino Unido. Se usaron los registros CSM para obtener los ensayos no publicados (fluoxetina, paroxetina, sertralina, citalopram y venlafaxina). Se valoraron los resultados de eficacia (remisión de los síntomas, respuesta y puntuación en escalas de síntomas depresivos) y de seguridad («suicidabilidad», reacciones adversas graves y abandonos del tratamiento debidos a reacciones adversas). Los autores concluyeron que, aunque los datos publicados sugieren un perfil favorable de los ISRS en el tratamiento de la depresión infantojuvenil, sólo la fluoxetina mantiene el balance positivo cuando se incluyen los datos no publicados. Respecto al riesgo de suicidio también señalaron que los estudios existentes no han sido diseñados para su valoración (el análisis estadístico de efectos raros sobre muestras pequeñas puede inducir errores tipos I y II). Aceptaban que el riesgo de suicidio puede ser real, bien sea debido a la propia depresión mayor o al inicio de tratamientos antidepresivos. Concluyeron que, dado que no existe evidencia clara de eficacia y sí del aumento de «suicidabilidad», el uso de estos fármacos en niños y adolescentes se debería desaconsejar, salvo en el caso de fluoxetina.

En otro estudio, también del año 2004, realizado por Courtney, se revisaron los resultados de los mismos ensayos clínicos analizados por Jureidini<sup>27</sup> y se incluyeron los comentarios y aportaciones realizados por este autor. Se señaló que sólo dos ISRS (fluoxetina y sertralina) mostraron resultados estadísticamente significativos en las variables principales de eficacia, destacándose que el resultado de sertralina se basaba en la combinación de los datos aportados por dos estudios independientes en los que el fármaco no fue más eficaz que el placebo. Se observaron diversos problemas metodológicos y sesgos que limitan de forma importante el peso de las conclusiones, destacando principalmente sesgos de inclusión y exclusión, así como la utilización de métodos no suficientemente estandarizados, y un tiempo de seguimiento corto y ausencia de análisis estratificados con un tamaño muestral pequeño.

En 2005, Cheung et al.<sup>29</sup> realizaron una revisión de los ensayos clínicos publicados y de datos no publicados en depresión infantojuvenil disponibles en diciembre de 2004. De su análisis se desprende que los estudios disponibles presentan una alta variabilidad de la metodología, que tal vez esto sea la causa de la posible diferencia entre los resultados ob-

tenidos en la respuesta al fármaco activo o al placebo, y que no hay evidencias que permitan diferenciar entre los diversos ISRS. Sí encuentran una clara relación entre la utilización de los fármacos y las reacciones adversas.

En marzo de 2006, Hammad et al.<sup>30</sup> publicaron una revisión para evaluar la relación entre el uso de antidepresivos y los comportamientos o ideas relacionados con el suicidio en pacientes pediátricos. Se incluyeron 24 ensayos clínicos controlados con placebo en los que los pacientes fueron tratados con los siguientes antidepresivos: fluoxetina, fluvoxamina, citalopram, sertralina, paroxetina, venlafaxina, mirtazapina, bupropión o nefazodona. Dieciséis estudios englobaron a pacientes con depresión mayor. Para el análisis de las reacciones adversas relacionadas con el suicidio se obtuvieron datos de 20 estudios. No se registró ningún caso de suicidio. El riesgo relativo para los ISRS en los ensayos de depresión fue de 1,66 (intervalo de confianza [IC] 95%: 1,02-2,68) y para los nueve principios activos considerados en las todas las indicaciones (depresión, trastorno de ansiedad generalizado, déficit de atención con hiperactividad y trastorno de ansiedad social) fue de 1,95 (IC 95%: 1,28-2,98). En la tabla 3 se muestran los riesgos relativos para cada uno de los principios activos.

## DISCUSIÓN

No se han encontrado datos a favor de la eficacia de los antidepresivos ISRS en la población de niños y jóvenes salvo

para la fluoxetina<sup>6,27,28</sup> y para los antidepresivos tricíclicos en los adolescentes<sup>15</sup>. De esta falta de evidencia se deriva principalmente la problemática en relación con la prescripción de ISRS en menores, ya que el hecho de que exista un aumento de irritabilidad y desinhibición asociado al inicio del tratamiento no es algo diferente a lo hallado en adultos<sup>31</sup>. De todas formas hay que recordar que la FDA advierte de que la falta actual de pruebas a favor de la eficacia no se debe interpretar como una demostración de la falta de ella<sup>19</sup>. Por otra parte en algunos estudios se observa que la eficacia de los ISRS en adolescentes no parece ser diferente de la que muestran en pacientes adultos<sup>29</sup> y en los que el 50% de los estudios no son favorables. Se necesitan cuatro o más estudios para obtener los dos resultados positivos requeridos por las agencias reguladoras para obtener la autorización de la indicación. Por esta razón no debería extrañar la necesidad de disponer de un mayor número de estudios para poder alcanzar esos dos ensayos positivos también requeridos en el caso de pacientes jóvenes<sup>29</sup>.

Por otra parte es necesario considerar las comparaciones metaanalíticas con precaución dada la heterogeneidad que existe entre los estudios llevados a cabo y las importantes limitaciones metodológicas existentes<sup>28,29</sup> y que podrían justificar las diferencias que existen en la eficacia del placebo, que oscila entre el 33 y el 60%<sup>29</sup>, principalmente en aquellos estudios con un tamaño muestral menor y que han sido realizados de forma multicéntrica. Es importante señalar que los estudios que demuestran diferencias con el placebo son aquellos en los que hay menor respuesta al placebo y no tanto una mayor respuesta al fármaco. La respuesta a placebo es característica de los niños y también de la depresión, no viéndose de forma tan marcada en patologías de mayor base orgánica. Esta consideración es congruente con el hecho de que los resultados positivos aparezcan principalmente en aquellos estudios que incluyen casos con mayor gravedad de la sintomatología y por tanto con menor respuesta a placebo. Son diversas las variables que reducen el poder estadístico de las conclusiones de los estudios de metaanálisis relacionados con el tema, entre ellos destacan la experiencia de los investigadores y clínicos involucrados y los diferentes criterios de inclusión y de exclusión utilizados por los distintos centros (edad, antecedentes psiquiátricos de los sujetos, tratamientos previos o actuales, aceptación de pacientes ingresados, fuentes de reclutamiento, duración de la evaluación, etc.).

Otro aspecto a considerar es que las dosis utilizadas son extrapolaciones de las que se usan en los adultos, por lo que podrían no ser las idóneas para la población diana<sup>32</sup>. Desgraciadamente no existen estudios que permitan conocer el rango de dosis adecuado para los niños y adolescentes. Del mismo modo, las escalas empleadas para la evaluación están en su mayoría sólo validadas para los adultos<sup>28</sup>. Además, cada uno de los estudios tiene una variable de medida principal y varias secundarias que frecuentemente muestran resultados contradictorios. Hay que considerar que las agencias reguladoras usan sólo la medida principal para realizar sus recomendaciones.

Tabla 3		
Riesgo relativo de comportamiento suicida de diferentes antidepresivos frente a placebo		
Fármaco	Fármaco relativo (IC 95 %)	
	Ensayos en depresión mayor	Todos los ensayos en todas las indicaciones
Citalopram	1,37 (0,53-3,5)	1,37 (0,53-3,5)
Fluvoxamina	No hay ensayos	5,52 (0,27-112,55)
Paroxetina	2,15 (0,71-6,52)	2,65 (1-7,02)
Fluoxetina	1,53 (0,74-3,16)	1,52 (0,75-3,09)
Sertralina	2,16 (0,48-9,62)	1,48 (0,42-5,24)
Venlafaxina (formulación retard)	8,84 (1,12-69,51)	4,97 (1,09-22,72)
Mirtazapina	1,58 (0,06-38,37)	1,58 (0,06-38,37)
Nefazodona	No hay comportamientos relacionados con suicidio	No hay comportamientos relacionados con suicidio
Bupropión	No hay ensayos	No hay comportamientos relacionados con suicidio

IC: intervalo de confianza.

Es posible que lo anteriormente expuesto tenga alguna relación con el hecho de que la diferencia de eficacia global entre antidepresivos y placebo es pobre en este grupo de edad<sup>29</sup> según afirman los resultados de los estudios disponibles. Ante esa situación de pobreza en la diferenciación de la eficacia respecto al placebo, adquiere mayor importancia el hecho de que tanto los ISRS como los antidepresivos más recientes se asocien a una mayor frecuencia de conductas e ideas de tipo suicida en los primeros momentos del tratamiento, aunque no se haya podido confirmar un incremento de suicidios consumados<sup>9</sup>. Esa descompensación en el equilibrio entre eficacia y reacciones adversas es lo que habría empujado a las instancias reguladoras a señalar el balance desfavorable para la mayor parte de los antidepresivos, con la excepción de fluoxetina, en el tratamiento de la depresión en la población infantojuvenil<sup>10,11,19,21,23</sup>.

Por otra parte también hay datos que apuntan en la dirección de que el teórico incremento del riesgo suicida no se acompaña de un real incremento del suicidio<sup>9</sup>. De hecho, el incremento referido de riesgo suicida se basa en datos muy variados, algunos de los cuales se refieren a irritabilidad, desinhibición o labilidad emocional y sólo unos pocos hacen referencia a aumento de ideación suicida. Algunos estudios epidemiológicos sugieren que el uso de ISRS y otros antidepresivos han reducido el riesgo de suicidio real, asociándose en algunos países, durante los últimos 15 años, a una reducción del 33% en la tasa de suicidios de jóvenes, coincidiendo con la generalización del uso de los fármacos. Un ejemplo es la tendencia a la baja que se registró en Japón en el año siguiente a la comercialización de los ISRS<sup>9</sup>. Otros autores también encuentran una relación inversa entre el tratamiento con antidepresivos y el suicidio de adolescentes<sup>34</sup>. Además, algunos estudios plantean que la combinación de intervenciones psicoterapéuticas podría disminuir el riesgo suicida asociado a la utilización de los ISRS, dado que la asociación de terapia cognitivo-conductual y fluoxetina amplifica el balance positivo global y reduce de manera significativa la ideación suicida<sup>35</sup>. De hecho, diversos estudios realizados sobre población adolescente avalan la eficacia de la terapia cognitivo-conductual, aunque también reconocen que existe un 40% de no respondedores y que la accesibilidad es limitada en muchos países<sup>9</sup>.

Como puede apreciarse, los resultados no siempre son concordantes y no permiten extraer conclusiones definitivas. La recogida de las reacciones adversas parte en su mayoría de los informes espontáneos de los pacientes o las familias, mientras que sólo en un estudio multicéntrico con fluoxetina<sup>36</sup> se utilizó una recogida sistemática de los eventos mediante la Standardized Side Effects Checklist. Respecto a las conductas suicidas, tampoco existe un consenso en la terminología utilizada relativa a las conductas asociadas al suicidio, por lo que los diferentes estudios incluyen diferentes conceptos en ese apartado. Precisamente en lo relativo al suicidio es donde la tarea es harto complicada ya que estas ideas y conductas forman parte del cuadro clínico que se pretende tratar y muchas veces es sólo la opinión del clí-

nico la que puede relacionar la aparición de determinado efecto adverso con la medicación o con la situación basal de la enfermedad.

Otro factor que dificulta la interpretación de los resultados es la política de publicación de estudios esponsorizados por las compañías farmacéuticas. En efecto, existe un claro sesgo hacia la omisión en la divulgación de hallazgos negativos<sup>37</sup>. Esta conducta ha movido al International Committee of Medical Journal Editors<sup>38</sup> a exigir el registro previo para quienes les soliciten publicar los resultados de ensayos clínicos y a recomendar a otros editores la misma política de publicación. Se trata de un problema grave de la investigación farmacológica clínica. Precisamente distintas fuentes han subrayado la distorsión de los resultados obtenidos mediante estudios que fueron financiados con fondos provenientes de las compañías farmacéuticas<sup>39-41</sup>.

Por otra parte, en este momento también están surgiendo otros problemas asociados a la utilización de los ISRS. Entre ellos el cuestionamiento de su inocuidad sobre el desarrollo neuropsicológico o la insistencia en las precauciones en su utilización por madres<sup>42</sup> durante el parto o durante la lactancia. Se han detectado síntomas de retirada del fármaco en neonatos nacidos de madres tratadas y existe firme sospecha sobre la posible implicación de los antidepresivos en crisis epilépticas en recién nacidos, así como sobre su potencial efecto en el desarrollo neurocognitivo y en la neuroplasticidad<sup>43</sup>. Recientemente ha sido comunicada por la FDA una alerta sanitaria sobre el posible riesgo teratogénico asociado al uso de paroxetina durante el primer trimestre del embarazo<sup>44</sup>.

Finalmente podría decirse que a la vista de los datos existentes la decisión de recurrir al tratamiento farmacológico sólo podrá ser individualizada en función del riesgo que suponga la enfermedad y los síntomas a tratar y ante el fracaso de la terapia psicológica. En el caso de que sea necesario administrar un antidepresivo hay que tener en cuenta que fluoxetina ha mostrado un balance beneficio/riesgo favorable y que si se utiliza hay que mantener la precaución de vigilar estrechamente al paciente, sobre todo al inicio del tratamiento.

## CONCLUSIONES

Los antidepresivos, en el campo de la salud mental de niños y adolescentes, deben ser utilizados de forma individualizada y siempre dentro de un abordaje integral, sólo en aquellos casos en los que la gravedad del cuadro así lo requiera y dentro de la prudencia asistencial.

Según los datos existentes el balance beneficio/riesgo más favorable es para fluoxetina. Datos menos consistentes apuntan que en segunda elección podrían aparecer sertralina, citalopram y, en adolescentes antidepresivos tricíclicos.

Los estudios realizados hasta ahora no permiten extraer conclusiones definitivas acerca del uso de otros ISRS y de otros antidepresivos en la población infantil y adolescente. Ponen de manifiesto la necesidad de interpretar con cautela los resultados publicados y de considerar el efecto del sesgo de publicación respecto al material no publicado.

El riesgo de suicidio debe ser vigilado y valorado en todos los casos, pero sobre todo en las primeras semanas después del inicio del tratamiento con el antidepresivo. Para conocer la influencia de los antidepresivos sobre fenómenos como el suicidio (de aparición rara) deben realizarse estudios específicos y con metodología adecuada.

## BIBLIOGRAFÍA

- Costello EJ, Pine DS, Hammen C, March JS, Plotsky PM, Weissman MM, et al. Development and natural history of mood disorders. *Biol Psychiatry* 2002;52:529-42.
- National Center for Health Statistics. Death rates for 72 selected causes, by 5-years groups, race and sex: United States, 1979-1997. Hyattsville: National Center for Health Statistics, 2001; p. 485-90.
- Merry S, McDowell H, Hetrick S, Bir J, Muller N. Psychological and/or educational interventions for the prevention of depression in children and adolescents. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2004.
- Haby MM, Tonge B, Littlefield L. Cost-effectiveness of cognitive behavioural therapy and selective serotonin reuptake inhibitors for major depression in children and adolescents. *Aust N Z J Psychiatry* 2004;38:579-91.
- National Institute for Health and Clinical Excellence. Clinical guideline 28. Depression in Children and Young People, 2005.
- Whittington CJ, Kendall T, Fonagy P, Cottrell D, Cotgrove A, Boddington E. Selective serotonin reuptake inhibitors in childhood depression: systematic review of published versus unpublished data. *Lancet* 2004;363:1341-5.
- European Medicines Agency Press Office. European Medicines Agency finalises review of antidepressants in children and adolescents. EMEA/CHMP/128918/2005. En: <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pr/12891805en.pdf>. (Consulta 25 April 2005).
- Mosholder AD. Suicidality in pediatric clinical trials of antidepressant drugs: comparison between previous analyses and Columbia University classification. Centre for Drug Evaluation and Research, Food and Drug Administration. En: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/04/briefing/2004-4065b1-11-TAB09a-Mosholder-review.pdf>. (Consulta 16 August 2004).
- ACNP. American College of Neuropsychopharmacology. Executive summary: preliminary report of the task force on SSRIs and suicide behaviour in youth, 2004. En: [http://www.acnp.org/exec\\_summary.pdf](http://www.acnp.org/exec_summary.pdf). (Consulta 11 February 2004).
- Australian Drug Evaluation Committee, Adverse Drug Reactions Advisory Committee. Use of SSRI antidepressants in children and adolescents (11 March 2004). En: [http://www.tga.gov.au/adr/adrac\\_ssri\\_040311.pdf](http://www.tga.gov.au/adr/adrac_ssri_040311.pdf). (Consulta 9/9/2005).
- Health Canada. Scientific advisory panel on selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) and serotonin/norepinephrine reuptake inhibitors (SNRI). Record of proceedings. Teleconference. February 20, 2004. En: [http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt\\_formats/hpfb-dgpsa/pdf/prodpharma/sapsrri\\_rop\\_gcsisrs\\_crd\\_2004-02-20\\_e.pdf](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/prodpharma/sapsrri_rop_gcsisrs_crd_2004-02-20_e.pdf). (Consulta 13/9/2005).
- MHRA Interim report of the committee on safety of medicines' experte working group on selective serotonin reuptake inhibitors. En: [http://www.medicines.mhra.gov.uk/ourwork/monitorsafequalmed/safetymessages/cemssri\\_101203.htm](http://www.medicines.mhra.gov.uk/ourwork/monitorsafequalmed/safetymessages/cemssri_101203.htm). (Consulta 19 September 2003).
- Reglamento (CEE) n.º 2309/93 del Consejo de 22 de julio de 1993 por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y supervisión de medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos.
- Artículo 5, capítulo II del Real Decreto 520/1999, de 31 de marzo, por el que se aprueba el Estatuto de la Agencia Española del Medicamento (BOE 77 de 31 de marzo de 1999).
- Hazell P, O'Connell D, Heathcote D, Henry D. Fármacos tricíclicos para la depresión en niños y adolescentes (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2005, número 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: [www.update-software.com](http://www.update-software.com). (Traducida de The Cochrane Library, 2005 Issue 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd).
- Duff G. Selective serotonin reuptake inhibitors: use in children and adolescents with major depressive disorder. En: <http://www.mca.gov.uk/ourwork/monitorsafequalmed/safetymessages/efexor0903.pdf>. (Consulta 19 September 2003).
- Committee on Safety of Medicines. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs): overview of regulatory status and CSM advice relating to major depressive disorder (MDD) in children and adolescents including a summary of available safety and efficacy data. En: [http://medicines.mhra.gov.uk/ourwork/monitorsafequalmed/safetymessages/ssrioverview\\_101203.htm](http://medicines.mhra.gov.uk/ourwork/monitorsafequalmed/safetymessages/ssrioverview_101203.htm). (Consulta 10 December 2003).
- US Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. Antidepressant use in children, adolescents, and adults. En: <http://www.fda.gov/cder/drug/antidepressants/default.htm>. (Consulta 12/9/2005)
- FDA Public Health Advisory. Suicidality in children and adolescents being treated with antidepressant medications (October 15, 2004). En: <http://www.fda.gov/cder/drug/antidepressants/SSRI-PHA200410.htm>. (Consulta 13/9/2005).
- The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Post-authorisation evaluation of Medicines for Human Use. Questions and answers on paroxetine. Revised version following the CHMP meeting of 8 December 2004. EMEA/192942/20049 (December 2004). En: <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/referral/19294204en.pdf>. (Consulta 12/9/2005).
- Press release CHMP meeting on Paroxetine and other SSRIs. EMEA/192570/2004. En: <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pr/19257004en.pdf>. (Consulta 9/9/2005).
- European Medicines Agency. Press Office. European Medicines Agency adopts a positive opinion for the use of Prozac in the treatment of children and adolescents suffering from depression. En: <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pr/20255406en.pdf>. (Consulta 13/6/2006).
- Uso de medicamentos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y otros antidepresivos en niños y adolescen-

- tes (actualización de las notas informativas 2004/06 y 2004/14 de junio y diciembre de 2004). En: [http://www.agemed.es/documentos/notasPrensa/csmh/2005/%20cont\\_ISRS-abril05.htm](http://www.agemed.es/documentos/notasPrensa/csmh/2005/%20cont_ISRS-abril05.htm).
24. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota Informativa 2006/04. Fluoxetina en el tratamiento de la depresión mayor: ampliación de la indicación para niños y adolescentes. En: <http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/fluoxetina-junio06.htm>. (Consulta 13/06/2006).
  25. Boletín RAM del Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid. En: <http://www.madrid.org/sanidad/farmacia/farmacovigi/indiceboletin.htm>.
  26. Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. BOE núm. 33, de 7 febrero de 2004.
  27. Jureidini J, Doecke C, Mansfield P, Haby M, Menkes D. Efficacy and safety of antidepressants for children and adolescents. *BMJ* 2004;328:879-83.
  28. Courtney DB. Selective serotonin reuptake inhibitor and venlafaxine use in children and adolescents with major depressive disorder: a systematic review of Publisher randomized controlled trials. *Can J Psychiatry* 2004;49:557-63.
  29. Cheung AH, Emslie GJ, Mayes TL. Review of the efficacy and safety of antidepressants in youth depression. *J Child Psychol Psychiatry* 2005;46:735-54.
  30. Hammad TA, Laughren T, Racoosin J. Suicidality in pediatric patients treated with antidepressants drugs. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:332-9.
  31. Fergusson D, Doucette S, Glass KC, Shapiro S, Healy D, Hebert P, Hutton B. Association between suicide attempts and selective serotonin reuptake inhibitors: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 2005;330:396.
  32. Wagner KD, Ambrosini P, Rynn M. Efficacy of sertraline in the treatment of children and adolescents with major depressive disorder: two randomized controlled trials. *JAMA* 2003;290:1033-41.
  33. Gunnell D, Ashby D. Antidepressants and suicide: what is the balance of benefit and harm. *BMJ* 2004;329:34-8.
  34. Olfson M, Shaffer D, Marcus SC, Greenberg T. Relationship between antidepressant medication treatment and suicide in adolescents. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60:978-82.
  35. March J, Silva S, Petrycki S, Curry J, Wells K, Fairbank J, et al. Fluoxetine, cognitive-behavioral therapy, and their combination for adolescent with depression: treatment for Adolescents With Depression Study (TADS) randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:807-20.
  36. Emslie GJ, Heiligenstein JH, Wagner KD. Fluoxetine for acute treatment of depression in children and adolescent: a placebo-controlled, randomized clinical trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002;41:1205-15.
  37. Depressing research [editorial]. *Lancet* 2004;363:1335.
  38. De Angelis C, Drazen JM, Haug C. Clinical trial registration: a statement from the International Committee of Medical Journal Editors. *Lancet* 2004; 364:911-2.
  39. Lexchin J, Bero LA, Djulbegovic B, Clark O. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *BMJ* 2003;326:1167-70.
  40. Melander H, Ahlqvist-Rastad J, Meijer G, Beermann B. Evidence biased medicine-selective reporting from studies sponsored by pharmaceutical industry: review of studies in new drug applications. *BMJ* 2003;326:1171-3.
  41. McPherson K, Hemminki E. Synthesising licensing data to assess drug safety. *BMJ* 2004;328:518-20.
  42. Sanz EJ, de las Cuevas C, Kiuru A, Bate A, Edwards R. Selective serotonin reuptake inhibitors in pregnant women and neonatal withdrawal syndrome: a database analysis. *Lancet* 2005;365:451-3.
  43. Gentile S. The safety of newer antidepressants in pregnancy and breastfeeding. *Drug Saf* 2005;28:137-52.
  44. <http://www.fda.gov/medwatch/safety/2005/safety05.htm#Paxil3>. Paroxetine HCl - Paxil and generic paroxetine.