

# Tratamiento farmacológico de la depresión en niños y adolescentes

**Luis M. Iruela Cuadrado.** Jefe de Sección. Servicio de Psiquiatría. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid.  
**Julia Picazo Zappino.** Médico residente. Servicio de Psiquiatría. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid.  
**Clara Peláez Fernández.** Médico residente. Servicio de Psiquiatría. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid.

## RESUMEN

El aumento de los datos disponibles ha desencadenado una reciente controversia sobre la seguridad y la eficacia de los antidepresivos en la población más joven, especialmente de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs) y los inhibidores de la recaptación de serotonina-noradrenalina (ISRS-Ns). A pesar de las guías clínicas existentes, el debate sobre el mejor tratamiento antidepresivo en los pacientes menores de 18 años continúa abierto todavía.

En este artículo, se revisa la situación actual de la terapia antidepresiva en niños y adolescentes.

**PALABRAS CLAVE:** niños, adolescentes, antidepresivos.

## ABSTRACT

An increase in available evidence triggered the recent controversy about the safety and the efficacy of antidepressants in youngsters, in special selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and selective serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs). In spite of existing clinical guidelines, debate continues about optimal psychopharmacological treatment for depression in minors (age < 18 years).

In this article, we review the current state of research into antidepressant therapy for depression in children and adolescents.

**KEY WORDS:** children, adolescents, antidepressants.

*Inf Ter Sist Nac Salud 2009; 33:35-38.*

## Introducción

En octubre de 2004, la Food and Drug Administration (FDA) norteamericana emitió un comunicado oficial por el que ordenaba a los fabricantes de antidepresivos tricíclicos (ATCs) y a los de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs) que figurase en los envases de estos fármacos un aviso sobre el riesgo posible de su utilización en niños y adolescentes, debido al aumento de ideas de suicidio observado con su uso en esta población<sup>1</sup>.

La American Psychiatric Association (APA) –en respuesta– alertó inmediatamente de un riesgo más real: el de que los niños deprimidos no recibieran, a partir de ese aviso, el tratamiento farmacológico oportuno, que precisamente evitase la evolución de su dolencia hacia el suicidio<sup>2</sup>.

Esta controversia entre seguridad y eficacia de los antidepresivos en los más jóvenes ha afectado también

a la Unión Europea, donde ya en 2002 la British Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) había advertido de la “inestabilidad emocional” de los adolescentes tratados con paroxetina<sup>3</sup>.

En los últimos años, esta cuestión se ha convertido en el banco de pruebas ineludible para valorar el tratamiento farmacológico de la depresión en niños y adolescentes.

## Problemas diagnósticos

Estudios epidemiológicos recientes indican que la *depresión* mayor afecta de entre un 0,3% a un 1,4 % de los niños preescolares<sup>4</sup>, a un 1-2 % de los prepúberes y alrededor de un 3-8% de los adolescentes<sup>5</sup> con igual prevalencia en ambos sexos antes de los 14 años de edad. La *distimia* (trastorno distímico), en cambio, se presenta en

un 0,6% de preescolares, un 0,6-4,6% de prepúberes y entre un 1,6 y un 8% de adolescentes<sup>6</sup>. Son cifras importantes que reflejan un considerable grado de sufrimiento para los menores y sus familias.

Sin embargo, algunos autores afirman que hay un fenómeno de sobrediagnóstico de la depresión en la infancia hasta el punto de preguntarse si esta entidad nosológica existe en realidad. Es decir, si se trata de una enfermedad o de una reacción normal ante acontecimientos vitales que causan infelicidad al niño, poniendo a prueba sus capacidades de adaptación<sup>7</sup>.

La pregunta *¿a qué llamamos depresión en la infancia?* está lejos de tener una respuesta clara en el momento actual. Los criterios diagnósticos para definirla son sustancialmente los mismos que se emplean para los adultos, pero la sintomatología afectiva infantil es mucho más variada y además va cambiando con la edad (no es igual el cuadro clínico en el preescolar que en el adolescente) por lo que parece necesario utilizar una orientación evolutiva que recoja las manifestaciones depresivas (patológicas) en cada etapa del desarrollo<sup>8</sup>:

- Así, por ejemplo, es conocido que en el *lactante* los problemas emocionales se expresan a través del cuerpo en forma de dificultades alimentarias como la regurgitación, sola o acompañada de rumiación (mericismo), vómitos y cólicos; y también como alteraciones de la relación con la figura materna: llanto inconsolable, reticencia al abrazo, ausencia de la sonrisa social, inhibición y letargia.
  - En el *niño preescolar*, la clínica depresiva se manifiesta por trastornos de la conducta: rabietas, desafíos, crisis clásticas (rotura furiosa de objetos) y desobediencia, así como en perturbaciones del control de esfínteres: enuresis y encopresis.
  - En el *niño escolar*, los síntomas depresivos se parecen más a los del adulto: tristeza, autodepreciación, disminución del rendimiento académico, pérdida de interés por juegos y compañías, aburrimiento, aislamiento, etc. No obstante, persisten aún síntomas psicósomáticos como en los niños más pequeños: cefaleas, dolores reumatóides y abdominales, y alteraciones de la conducta como en el preescolar: rechazo al colegio, comportamiento opositor, etc.
- Es importante señalar que en esta etapa evolutiva aparecen ya las ideas de suicidio. Se acepta que alrededor de los 8 años de edad, el niño tiene una idea clara de la muerte como un hecho irreversible.
- En la *adolescencia*, lo más destacable son las conductas negativistas y disociales, el consumo de alcohol y tóxicos, la impulsividad, la sensación disfórica de malestar continuo consigo mismo y

con los otros, las fugas domiciliarias, la hipersensibilidad en el trato con los adultos y los intentos de suicidio de carácter imprevisto, sin planificación.

Esta imprecisión diagnóstica repercute directamente en el tratamiento farmacológico, ya que los trabajos de investigación cuentan, en no pocas ocasiones, con muestras heterogéneas de pacientes.

## Problemas terapéuticos

Todo problema diagnóstico trae consigo una dificultad de tratamiento, en especial porque no se sabe qué entidad se está tratando exactamente ni es posible valorar con precisión los resultados terapéuticos. En el caso de los niños menores de 12 años se añade además una tasa elevada de respuestas "placebo" (hasta un 58% versus un 65% de respuesta a la sustancia activa), que se registra en los estudios con antidepresivos, probablemente como expresión clínica de un "Efecto Hawthorne", es decir, la mejora de rendimiento en una prueba dada a causa de la mayor atención que recibe el probando durante la misma<sup>9</sup>.

Todo ello obliga a que tenga que valorarse con precaución tanto la supuesta eficacia de un fármaco como sus eventuales efectos secundarios en el tratamiento de la depresión infantil.

## Antidepresivos

Por cuanto a los *antidepresivos tricíclicos* (imipramina, clomipramina, amitriptilina) se refiere, *no se recomienda su empleo* en la infancia en la actualidad, al no haberse demostrado una eficacia superior al placebo en ensayos clínicos controlados y poseer, por contra, una capacidad de producir efectos adversos importantes, debido a su cardiotoxicidad, lo que los hace especialmente peligrosos en el caso de un intento de suicidio<sup>10</sup>.

Las restricciones alimentarias ineludibles, las interacciones medicamentosas arriesgadas y la ausencia de ensayos clínicos con grandes muestras que apoyen su eficacia, *desaconsejan* asimismo la prescripción de los *inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOs)* en niños y adolescentes.

Los antidepresivos mejor estudiados en esta población son los *ISRSs*. De entre ellos, la fluoxetina ha probado su eficacia frente a placebo en tres ensayos clínicos doble-ciego, aleatorizados y controlados<sup>11-13</sup>.

En el "*Treatment of Adolescent Depression Study (TADS)*" la presentó además frente a otros procedimientos terapéuticos no farmacológicos como la terapia

cognitivo-conductual, si bien la combinación de fluoxetina con esta última demostró su superioridad sobre cada una de ellas por separado<sup>13</sup>. Este hecho ha contribuido a que en la guía clínica que edita el National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) británico, se recomiende especialmente la asociación de fluoxetina y psicoterapia cognitiva como primera opción para el tratamiento de las depresiones infantiles moderadas y graves<sup>14</sup>.

Otros ISRSs cuya eficacia se ha probado en al menos un ensayo doble-ciego, aleatorizado y controlado son: citalopram, sertralina y paroxetina, si bien se ha vinculado a este último con una mayor emergencia de pensamientos suicidas en la adolescencia<sup>15</sup>.

La AACAP (American Academy of Child and Adolescent Psychiatry) recomienda que los pediatras y los psiquiatras realicen un *estrecho seguimiento* de los niños que han empezado un tratamiento con antidepresivos para la detección temprana de pensamientos y conductas autolíticas.

Se considera una población vulnerable, en este sentido, a los menores con antecedentes familiares de trastornos afectivos y de suicidio, así como a aquellos con alteraciones graves de conducta e impulsividad y a los que proceden de un medio social degradado.

La propia AACAP señala como “*signos de alarma*” a tener en cuenta por parte de los padres, familiares y cuidadores de los niños en tratamiento con antidepresivos a los siguientes:

- Aparición de ideas de suicidio en el menor (o aumento de su frecuencia si ya existían antes del tratamiento)
- Conducta autodestructiva
- Ansiedad persistente, agitación, agresividad, insomnio o irritabilidad
- Inquietud psicomotriz
- Euforia
- Verborrea
- Aparición de planes o metas fuera de la realidad

Un estudio de casos y controles realizado por Olfson y col<sup>16</sup> encontró que el tratamiento con antidepresivos parecía tener relación con intentos previos o suicidios consumados en niños y adolescentes gravemente deprimidos, pero no así en el caso de los adultos.

Un análisis de los datos disponibles en la FDA sobre depresión mayor infanto-juvenil aportó los siguientes coeficientes de riesgo para incidentes autolíticos importantes (intento de suicidio, planificación de un intento y aumento de ideación suicida): placebo (1,0); fluoxetina (0,92); citalopram (1,37); sertralina (1,48); mirtazapina (1,58); paroxetina (2,65); venlafaxina (4,97). Ninguno de estos números era estadísticamente significativo, exceptuando el referido a la venlafaxina<sup>17</sup>.

Una extensa revisión sobre la eficacia y seguridad de los antidepresivos en pediatría, procedente de todos los estudios (publicados e inéditos) recopilados por la FDA arrojó un riesgo de suicidiabilidad del 4% en los niños tratados con el fármaco activo, mientras que la cifra correspondiente al placebo era sólo del 2%<sup>18</sup>.

No obstante, existen también otros datos que indican lo contrario<sup>19</sup>. Por ejemplo, no se ha comunicado caso alguno de suicidio infantil en ninguno de los ensayos doble ciego, aleatorizados y controlados, con ISRSs; además, parece haber una correlación entre el uso de estos fármacos y la disminución del número de suicidios en la pasada década, en los EE.UU., en adolescentes. Asimismo, los estudios toxicológicos tampoco apoyan la asociación entre tratamientos con ISRSs y suicidio.

Por lo que a la eficacia de los nuevos antidepresivos se refiere, es decir, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina-noradrenalina (ISRS-Ns) –venlafaxina, duloxetina– no se dispone de estudios rigurosos que la confirmen, por lo que no se recomienda su empleo (al menos de primera elección) en la depresión pediátrica. Otro tanto podría decirse de sustancias como la nefazodona, la mirtazapina, la mianserina, etc<sup>20</sup>.

Finalmente, un estudio piloto controlado, doble-ciego, con ácidos grasos omega-3 en la depresión prepuberal permite considerar con atención su posible utilidad terapéutica en los trastornos afectivos infantiles en un futuro<sup>21</sup>.

## Recomendaciones

Cheung y col<sup>22</sup> han reunido las recomendaciones clínicas de buena práctica para el tratamiento de la depresión en la infancia y la adolescencia internacionalmente aceptadas:

- Es *imprescindible* una *evaluación minuciosa* ante toda sospecha de un cuadro depresivo en un menor.
- Si se confirma el diagnóstico, tanto los pacientes como los padres necesitarán: información positiva sobre la enfermedad, apoyo emocional y una exposición clara de las opciones terapéuticas que existen.
- Es preciso determinar el riesgo de suicidio que pudiera haber.
- En el caso de una depresión leve o moderada, se comenzará el tratamiento con terapia cognitivo-conductual (TCC).
- Si no hay respuesta terapéutica o la depresión es grave, se combinará la TCC con farmacoterapia.
- El antidepresivo de *elección* es la *fluoxetina* (tanto la FDA y el NICE como la Agencia Europea del Medicamento<sup>23</sup> recomiendan este principio activo

por ser el que mejores resultados de eficacia y seguridad ha obtenido en ensayos clínicos controlados). La sertralina y el citalopram se consideran de segunda elección.

- La técnica de tratamiento es como sigue: se comienza con 5-10 mg/día de fluoxetina, administrada en el desayuno o el almuerzo, y se va aumentando en la misma proporción cada 2 semanas hasta encontrar la dosis de respuesta del paciente, excepto si se presentan efectos adversos que aconsejen la retirada del fármaco.
- La FDA sugiere una revisión clínica semanal del mismo, al menos durante las 4 primeras semanas de tratamiento antidepressivo.
- Establecer un procedimiento de intervención inmediata si surge ideación autolítica.

Dada la carga emocional que supone esta patología para los pacientes, las familias y la comunidad, la observación de estas medidas de fácil aplicación debería ser tenida en cuenta no sólo por psiquiatras y psicólogos, sino por pediatras, médicos de familia, personal de enfermería y todos aquellos profesionales que puedan contribuir a la detección temprana del trastorno.

## Bibliografía

1. Rappaport N, Prince JB, Bostic JQ. Lost in the black box: juvenile depression, suicide, and the FDA's black box. *J Pediatr* 2005; 147: 719-720.
2. APA responds to FDA's new warning on antidepressants: American Psychiatric Association News Release, Oct 15, 2004. [http://www.psych.org/newsroom/press\\_releases/04\\_55apaonfdablackboxwarming.pdf](http://www.psych.org/newsroom/press_releases/04_55apaonfdablackboxwarming.pdf) (consulta 3/3/008).
3. SSRIs CSM working group report. En: <http://www.mhra.gov.uk> (consulta 5/3/2008).
4. Stalets MM, Luby JL. Preschool depression. *Child Adolesc Psychiatric Clin N Am* 2006; 15: 899-917.
5. Zalsman G, Breut DA, Weersing VR. Depressive disorders in childhood and adolescence: an overview epidemiology, clinical manifestation and risk factors. *Child Adolesc Psychiatric Clin N Am* 2006; 15: 827-841.
6. Nobile M, Cataldo GM, Marino C, et al. Diagnosis and treatment of dysthymia in children and adolescents. *CNS Drugs* 2003; 17: 927-946.
7. Double DB. Rethinking childhood depression. Does childhood depression exist? (letter). *BMJ* 2005; 330:418.
8. Harrington R. Affective disorders. En: Rutter M Taylor E, ed. *Child and Adolescent Psychiatry*. 4<sup>th</sup> ed. Oxford: Blackwell Publishing, 2002; 463-485.
9. Leckman JF, King RA. A developmental perspective on the controversy surrounding the use of SSRIs to treat pediatric depression (editorial). *Am J Psychiatry* 164; 9: 1304-1306.
10. Kapornai K, Vetró A. Depression in children. *Curr Opin Psychiatry* 2008; 21: 1-7.
11. Emslie GJ, Rush AJ, Weinberg WA. A double-blind randomized, placebo-controlled trial of fluoxetine in children and adolescents with depression. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 1031-1037.
12. 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: 1205-1215.
13. March J, Silva S, Petrycki S, et al. Fluoxetine, cognitive-behavioural therapy, and their combination for adolescents with depression: treatment for adolescents with depression study (TADS) randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 807-820.
14. Mayor S. Psychological therapy must accompany antidepressants in young people. *BMJ* 2005; 331:714.
15. Hamner PG, Vivas FM, Geller DA. Selective serotonin reuptake inhibitors in pediatric psychopharmacology: a review of the evidence. *J Pediatr* 2006; 148: 158-165.
16. Olfson M, Marcus SC, Shaffer D. Antidepressant drug therapy and suicide in severely depressed children and adults. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 865-872.
17. Birmaher B, Greenhill LL, Emslie GJ, et al. Pharmacological strategies for the resistant disorders. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry Annual Meeting, Washington, DC 2004. Oct 19.
18. Mann JJ, Emslie GJ, Baldessarini LJ, et al. ACNP Task Force report on SSRIs and suicidal behaviour in youth. *Neuropsychopharmacology* 2006; 31: 473-492.
19. Kitcher S, Gardner DM. Use of selective serotonin reuptake inhibitors and youth suicide: making sense from a confusing story. *Curr Opin Psychiatry* 2008; 21: 65-69.
20. Moreno C, Roche AM, Greenhill LL. Pharmacotherapy of child and adolescent depression. *Child Adolesc Psychiatric Clin N Am* 2006; 15: 977-998.
21. Nemets H, Nemets B, Apter A, et al. Omega-3 treatment of Childhood Depression: A controlled, double-blind pilot study. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 1098-1100.
22. Cheung AH, Emslie GJ, Mayes TL. The use of antidepressants to treat depression in children and adolescents. *CMAJ* 2006; 174: 193-200.
23. Eaton L. European agency approves use of fluoxetine for children and teens. *BMJ* 2006; 332: 1407.