



Recomendaciones Farmacoterapéuticas en Salud Mental

Introducción

Criterios diagnósticos para la depresión en la infancia y la adolescencia

Clínica

Tratamiento de la depresión en el niño y el adolescente

Recomendaciones para la valoración y tratamiento de la depresión en niños y adolescentes

Conclusiones

Autores de la revisión.

Bibliografía.

Recomendaciones para la valoración y tratamiento de la depresión infanto-juvenil

■ INTRODUCCIÓN

Durante mucho tiempo se ha minimizado o incluso se ha cuestionado la existencia de la enfermedad mental de los niños. Solo cuando la realidad clínica y la investigación se ha impuesto a la fantasía de la infancia idealizada, se han empezado a diagnosticar las diferentes patologías infantiles, entre ellas la depresión. Hoy día, nadie duda de su existencia, incluso en edades muy tempranas.

Aunque existen referencias desde los años cuarenta, el concepto de depresión infantil no se define hasta los sesenta, cuando surgen las clasificaciones internacionales DSM y CIE. En los años 70 se realizan las primeras investigaciones en las que se diagnostica la depresión infanto-juvenil utilizando los criterios recogidos en esas clasificaciones. En un sentido amplio, la depresión se considera como enfermedad cuando la condición depresiva persiste e interfiere con la capacidad funcional del niño o el adolescente¹.

En la actualidad, para hacer el diagnóstico de depresión infantil se siguen utilizando los mismos criterios diagnósticos que para adultos. Sin embargo, el conocimiento científico que aporta la psiquiatría del niño y el adolescente constata, no sólo diferencias en cuanto a la depresión del adulto, sino también según la edad del niño, por ser éste un ser en continuo desarrollo cuyo momento evolutivo marca, tanto la expresión sintomática de los diferentes trastornos mentales como las consecuencias de los mismos sobre el desarrollo y, por tanto, sobre el futuro del menor.

Las cifras de incidencia y prevalencia de depresión en niños y adolescentes referidas en los estudios son muy variables. Diferencias en la metodología de los estudios, criterios de inclusión y exclusión,

el tipo de poblaciones incluidas (clínica o general), instrumentos diagnósticos utilizados, tipos de trastornos depresivos incluidos, etc., son algunas de las razones que pueden explicar esta variabilidad.

Globalmente, la prevalencia de la depresión se sitúa en un 2% en el caso de los niños prepúberes y un 4% en el caso de adolescentes^{2,3}.

Otras fuentes aportan unas cifras de prevalencia de depresión entre el 0.4% y el 2.5% en niños y el 0.4-8.3% en adolescentes. En España se han estimado prevalencias de depresión mayor del 1.8%, según criterios DSM III en niños de 9 años, del 2.3% según criterios DSM III-R en adolescentes de 13-14 años y del 3.4% en jóvenes de 18 años con criterios CIE-10⁴.

En un reciente estudio realizado en 379 adolescentes españoles escolarizados, se determinó la presencia de manifestaciones depresivas por medio del Cuestionario de Depresión Infantil (CDI), encontrando una prevalencia de 8.4% de puntuaciones de rango de depresión leve y 1.8% de rango de depresión grave. En conjunto, la prevalencia de manifestaciones depresivas fue de 10.29%.⁵

En la distribución por sexos, antes de la adolescencia la depresión aparece con la misma frecuencia en varones y mujeres o es incluso más frecuente en los primeros. Sin embargo, en adolescentes la proporción en mujeres se incrementa notablemente, sobre todo a partir de los 13 años, igualándose la distribución por sexos al patrón de adultos. En cuanto a las manifestaciones dependientes del sexo, los varones presentan depresiones más graves, más precoces y de peor pronóstico, asociadas frecuentemente a trastornos de conducta.



CRITERIOS DIAGNÓSTICOS PARA LA DEPRESIÓN EN LA INFANCIA Y LA ADOLESCENCIA

Los trastornos depresivos en la infancia y adolescencia se codifican dentro de los criterios generales de adultos en las clasificaciones CIE-10⁶ y DSM-IV-TR⁷. Estas clasificaciones difieren en algunos aspectos, pero en el núcleo de ambas está el concepto de depresión como un trastorno episódico con varios grados de gravedad, que se caracteriza por ánimo deprimido o pérdida de la capacidad de disfrutar que persiste al menos dos semanas. Además, el individuo puede experimentar otros síntomas durante el episodio: pensamiento depresivo, que incluye pesimismo sobre el futuro e ideas suicidas, y síntomas biológicos, como despertar precoz, pérdida de apetito o pérdida de peso. La DSM-IV-TR establece que en niños el estado de ánimo irritable puede sustituir al ánimo deprimido, que la pérdida de peso puede manifestarse como el fracaso en conseguir el incremento de peso esperado para la edad y que la distimia debe durar sólo un año para ser diagnosticada (dos en adultos). Destaca también, que algunos síntomas físicos, como las quejas somáticas y el aislamiento social son particularmente frecuentes en niños, mientras que otros como las ideas delirantes, son más raras. La CIE-10 tan sólo

señala de forma específica que las formas de depresión atípicas son frecuentes en la adolescencia, y que en el diagnóstico de la distimia en adultos se puede especificar si el comienzo es en la adolescencia.

Con el fin de limitar este capítulo a los aspectos específicos de la depresión en la infancia y adolescencia, no se incluye la descripción psicopatológica de la depresión en el adulto. Igualmente, en la descripción de las clasificaciones se obvia el detalle de síntomas y criterios compartidos con adultos. A continuación, se describen las clasificaciones CIE-10 (tabla 1) y DSM-IV-TR (tabla 2).

Ambas clasificaciones especifican el periodo de duración mínimo de dos semanas para el diagnóstico de cuadro depresivo mayor. En la CIE-10, señalan que pueden ser aceptados periodos más cortos si los síntomas son excepcionalmente graves o de comienzo brusco. El DSM IV-TR es más estricto en llegar al diagnóstico de episodio depresivo mayor, ya que no considera el cuadro de episodio depresivo leve dentro del F32.

En este documento nos referiremos exclusivamente al Trastorno Depresivo Mayor (DSM IV-TR) o Episodio Depresivo (CIE 10).

Tabla 1. Clasificación de trastornos mentales CIE-10⁶. Criterios de la OMS.

Código	Tipo de Trastorno	Características
F32	<i>Episodios Depresivos</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Episodio depresivo leve. • Episodio depresivo moderado. • Episodio depresivo grave sin síntomas psicóticos. • Episodio depresivo grave con síntomas psicóticos. • Otros episodios depresivos.
F33	<i>Trastorno Depresivo Recurrente</i>	Al menos dos episodios con una duración mínima de dos semanas cada uno, separados por un intervalo libre de alteración significativa del humor de varios meses de duración.
F34	<i>Trastornos del humor (afectivos) persistentes</i>	Duran años y tienen una intensidad fluctuante, no suficientemente grave como para recibir otro diagnóstico. <ul style="list-style-type: none"> • Ciclotimia • Distimia
F38	<i>Otros trastornos del humor (afectivos)</i>	
F39	<i>Trastorno del humor (afectivo) sin especificación</i>	

Tabla 2. DSM-IV-TR⁷. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. American Psychiatric Association.

Código	Tipo de Trastorno	Características
F32.x	<i>T. Depresivo Mayor, episodio único</i>	Este trastorno puede subcodificarse según especificaciones de gravedad, psicosis o remisión.
F 33.x	<i>Trastorno depresivo mayor, recidivante</i>	Presencia de dos o más episodios, separados por un intervalo de al menos dos meses seguidos en los que no se cumplan los criterios para un episodio depresivo mayor. El último dígito codifica en los mismos subtipos que para el episodio único.
F34.1	<i>T. Distímico</i>	Estado de ánimo crónicamente deprimido la mayor parte del día, todos los días, manifestado por el sujeto u observado por los demás, durante al menos 1 año (en niños).
F32.9	<i>T. Depresivo no especificado</i>	

■ INSTRUMENTOS DIAGNÓSTICOS Y DE SCREENING⁴.

El diagnóstico debe ser clínico y nunca derivado exclusivamente de cuestionarios. Los instrumentos diagnósticos, en forma de entrevistas semiestructuradas de las que se derivan criterios diagnósticos, requieren un entrenamiento para su aplicación y deben ser realizados por especialistas en salud mental. Los instrumentos de cribado sirven para hacer un cribado dentro de la población y para evaluar la evolución de la gravedad del trastorno, pero no son instrumentos válidos para realizar un diagnóstico. Pueden recoger información del paciente, de los padres o de los maestros, las tres fuentes básicas de información en una valoración.

■ CLINICA

La exploración psicopatológica de la depresión infanto-juvenil debe realizarse con técnicas específicas, verbales y no verbales. De no ser así, las limitaciones cognitivas y de verbalización propias de esta edad pueden impedir una correcta detección de la depresión. Además, algunos niños tienen dificultad para reconocer y entender el significado de algunos síntomas o para comunicar lo que sienten o piensan; esta dificultad es mayor cuanto menor es la edad, por lo que siempre se precisa de la información de los padres y el medio escolar para completar la evaluación psicopatológica.

En general, la depresión infantil tiene un modo de presentación polimorfo y puede enmascarse con los distintos trastornos que aparecen en determinados cuadros psicopatológicos. Su manifestación sintomática estará marcada por la edad de niño. Así, podemos agrupar la clínica según el desarrollo psicoevolutivo del menor^{1,4,8}.

Lactantes: Las manifestaciones son fundamentalmente somáticas, y a nivel relacional: están irritables, lloran continuamente o se muestran muy inhibidos.

Menores de 7 años: El síntoma de presentación más frecuente es la ansiedad. Manifiestan irritabilidad, rabietas frecuentes, llanto inmotivado, quejas somáticas (cefaleas, dolores abdominales), pérdida de interés por los juegos habituales, cansancio excesivo o aumento de la actividad motora y abulia. También pueden presentar un fracaso en alcanzar el peso para su edad cronológica, retraso psicomotor o dificultad en el desarrollo emocional.

En niños pequeños, el trastorno depresivo mayor se asocia con frecuencia con los trastornos por ansiedad, las fobias escolares y los trastornos de eliminación (encopresis, enuresis).

Niños de 7 años a edad puberal: Los síntomas se manifiestan principalmente en tres esferas:

- esfera afectiva y conductual: irritabilidad, agresividad, agitación psicomotriz o apatía, astenia, abulia, anergia, tristeza, y sensación frecuente de aburrimiento.
- actividad escolar: falta de concentración, disminución del rendimiento escolar, fobia escolar.
- esfera somática: cefaleas, dolor abdominal, trastornos de control de esfínteres, trastornos del sueño (insomnio o hipersomnia), no alcanzar el peso para su edad cronológica, y disminución o aumento del apetito.

También pueden aparecer, en relación a la gravedad del trastorno, indecisión, ideas obsesivas, ideas recurrentes de muerte, trastornos de conducta en la escuela y en la relación con sus compañeros, hipersexualidad, e incluso alucinaciones e ideas delirantes congruentes con el estado de ánimo. En este sentido,

Tabla 3. Instrumentos diagnósticos y de cribado

Instrumento	Acronimo	Autores, Año	Población diana	Tipo de
Kiddie Schedule for affective disorders and schizophrenic for school-age children	KSADS	Ambrosini, 1989	Edad escolar	Entrevista semiestructurada
Diagnostic interview for children and adolescents	DICA	Herjenic y Reich, 1981	Niños y adolescentes	Entrevista semiestructurada
Children's Depresión Scale	CDS	Lang y Tisher, 1978	8-16 años	Cuestionario
Beck Depresión Inventory	BDI	Beck et al, 1961	A partir de 16 años	Cuestionario
Children's Depresión Rating Scale	CDRS-R	Poznanski et al., 1984	8-12 años	Entrevista semiestructurada
Children's Depresión Inventory	CDI	Kovacs, 1992	6-17 años	Cuestionario
Escala de sintomatología depresiva para maestros	SDM	Doménech y Polaina, 1990		Cuestionario para maestros
Cuestionario Español para la depresión infantil	CEDI	Rodríguez Sacristán y Cardoze(modificación de las escalas de BDI y CDI)	5-10 años (padres)/ 11-16 años(niños)	Cuestionario
Escala de Sintomatología depresiva para padres		Doménech, 1991		Cuestionario para padres



las alucinaciones son más frecuentes que las ideas delirantes en la depresión psicótica infanto-juvenil. En los niños prepúberales es frecuente la comorbilidad con el trastorno por déficit de atención, los trastornos de comportamiento y trastornos de ansiedad.

Adolescentes: Los síntomas son iguales a los de la edad puberal, apareciendo más conductas negativistas y antisociales, abuso de alcohol y sustancias, irritabilidad, inquietud, mal humor y agresividad, hurtos, fugas, sentimientos de no ser aceptado, falta de cooperación con la familia, aislamiento, falta de aseo personal, retraimiento social con hipersensibilidad, tristeza y anhedonia.

Es frecuente que se presente el trastorno depresivo asociado a trastornos disociales, trastornos por déficit de atención, trastornos de ansiedad, trastornos por abuso de sustancias y trastornos de la conducta alimentaria.

CURSO CLÍNICO DE LA DEPRESIÓN EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

La depresión en los niños y adolescentes tiene un curso recurrente, es decir, tiende a reaparecer después de un período de remisión^(a). La remisión de los síntomas suele ocurrir a los 6-9 meses del inicio del episodio depresivo^{1,4}. El 74% de los niños que reciben algún tipo de tratamiento estarán recuperados^(b) al año y el 92% a los 2 años⁹. Otras investigaciones aportan tasas similares de remisión en pacientes que no habían recibido ningún tratamiento¹⁰.

La recurrencia^(c) de la depresión infantil es del 40-50% durante la adolescencia y vida adulta^{11,12,13,14}. Cuando la depresión aparece en la adolescencia la recurrencia es del 30-50% en la vida adulta¹³.

Se consideran factores de mal pronóstico para la recurrencia en la edad adulta los antecedentes de trastornos afectivos en la infancia o adolescencia, la gravedad de la sintomatología depresiva, funcionamiento premórbido, factores de vulnerabilidad individual, antecedentes familiares de depresión recurrente, dependencia emocional excesiva y ausencia de familia de apoyo^{15,16}.

Además, la depresión en la infancia y adolescencia se asocia en la vida adulta con mayor riesgo de conductas autolíticas, dificultades de ajuste social y familiar, mayor comorbilidad de trastornos de conducta, abuso de sustancias y trastornos de personalidad^{17,18}.

Un 18% de adolescentes con depresión unipolar sufren una recaída^(d) al año¹⁹, presentando problemas de ajuste psicosocial, sobre todo si el trastorno afectivo se asocia a otros trastornos mentales y a estrés socio-familiar.

^(a) Remisión: Disminución de la intensidad de los síntomas. En DSM IV se define de la siguiente manera: Hay algunos síntomas de Episodio Depresivo Mayor pero no se cumplen los criterios ó no hay signos o síntomas significativos de Episodio Depresivo mayor durante menos de 2 meses (Remisión Parcial) o durante más de dos meses (Remisión Total)

^(b) Recuperación: Volver a la normalidad.

^(c) Recurrencia: Reaparición de los síntomas después de una remisión.

^(d) Recaída: Reaparición de la enfermedad sin haber llegado al estado de salud completa (antes de haber alcanzado una recuperación).

SUICIDIO Y DEPRESIÓN EN INFANCIA Y ADOLESCENCIA

En un estudio epidemiológico de 1.285 niños y adolescentes, la probabilidad de tener un diagnóstico de trastorno afectivo era 8 veces mayor entre los menores que habían hecho algún intento autolítico y 4 veces mayor si el menor había tenido ideación autolesiva²⁰.

PREVALENCIA

Las **ideas de suicidio** son frecuentes en los adolescentes (hasta un 7,5% de la población general adolescente); sin embargo, las tentativas son más raras (3,3%). Los métodos más frecuentes parecen ser la venosección (31%) o intoxicación por fármacos (28,6%). Las tentativas aumentan el riesgo posterior de suicidio consumado, especialmente en varones²¹.

El **suicidio consumado** es un hecho raro en prepúberes, aumentando de forma importante en adolescentes, siendo a esta edad más frecuente en varones que en mujeres (3:1 en prepúberes y 5,5:1 en jóvenes de 15 a 24)²².

En España, los datos recogidos por el Instituto Nacional de Estadística registran en el periodo 1.980-1.998, 3 suicidios en niños menores de 10 años, 262 en niños de 10 a 14 años y 1.562 en adolescentes de 15 a 19 años. En la última actualización del año 2.000, 9 menores entre 5 y 14 años y 272 jóvenes entre 15 y 24 años consumaron suicidio en España²³.

Existe un alto riesgo relativo de tener ideas o intentos de suicidio a lo largo de la evolución de los trastornos depresivos, cuando se compara con sujetos sin patología afectiva^{24,25,26}. Los estudios de suicidios consumados en adolescentes han constatado que la gran mayoría de los adolescentes con suicidio consumado, hasta el 90% en algunos estudios, padecían un trastorno psiquiátrico, siendo los más frecuentes los trastornos afectivos seguidos de los trastornos por abuso de drogas y trastornos de conducta²¹. En más de la mitad de los casos, el suicidio consumado sucede en niños o adolescentes con un trastorno de más de 2 años de duración²⁶.



Según datos procedentes de una revisión de suicidios consumados evaluados en autopsias psicológicas, de forma llamativa, entre un 65% y un 75% de adolescentes que consuman el suicidio, nunca habían tenido contacto con servicios psiquiátricos; de un 7 a un 15% de los suicidas habían tenido contacto con servicios de psiquiatría en el mes previo al suicidio²⁷.

Factores de riesgo

Se han identificado factores de riesgo que contribuyen a incrementar la posibilidad de suicidio consumado, sea cual sea el trastorno mental subyacente: ser varón, tener antecedentes de intentos de suicidio previos, presencia de acontecimientos vitales estresantes, conductas de riesgo (promiscuidad sexual, consumo de tóxicos y/o alcohol), escasas habilidades sociales y adaptativas, deficiente supervisión por parte de los padres, antecedentes de patología psiquiátrica parental y comorbilidad de la depresión con otros trastornos mentales^{1, 4, 22}.

Evaluación del riesgo suicida

El posible riesgo de suicidio en menores con sintomatología depresiva hace obligada su exploración, tanto en la evaluación inicial del paciente como en el seguimiento del tratamiento. Las situaciones de mayor riesgo y que deben ser siempre cuidadosamente evaluadas son los casos de adolescentes con historia de trastorno mental o estado mental patológico como depresión, manía, hipomanía, estados mixtos y psicosis, especialmente cuando hay asociado consumo de sustancias, rasgos de impulsividad, ira o agitación. Los antecedentes de intentos, y más si éstos han sido por métodos distintos de la intoxicación por fármacos o la laceración, o la persistencia de ideación tras uno de ellos, son situaciones de especial riesgo^{1, 4}. En los casos en los que el paciente está recibiendo tratamiento farmacológico, éste debe ser estrechamente vigilado, especialmente al inicio del mismo por la posible aparición de desinhibición o acatisia¹.

La evaluación del riesgo de suicidio debe ser realizada por un especialista en salud mental, con experiencia infanto-juvenil. La detección o sospecha de riesgo suicida por el médico de atención primaria debe ser motivo de derivación a los Equipos de Salud Mental de Niños y Adolescentes.

TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN EN EL NIÑO Y EL ADOLESCENTE

Para la realización de este apartado se ha efectuado una búsqueda bibliográfica siguiendo la sistemática que recoge la pirámide de Haynes.

Se han empleado revistas específicas que se sustentan en la metodología de medicina basada en la evidencia. Se ha realizado una búsqueda en la base de datos de la Colaboración Cochrane.

Se han revisado diversas guías de práctica clínica sobre ansiedad y depresión (NICE). Finalmente, se ha efectuado una búsqueda exhaustiva en Medline, utilizando el Thesaurus y poniendo especial énfasis en la selección de meta-análisis, revisiones sistemáticas y ensayos clínicos aleatorizados.

El tratamiento de la depresión incluye la resolución del episodio actual y la profilaxis efectiva para prevenir recaídas y reducir la morbilidad. Existen distintos tipos de intervenciones que pueden agruparse en psicosociales y tratamientos farmacológicos.

TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO: INTERVENCIONES PSICOSOCIALES

Las intervenciones psicosociales en la depresión del niño y el adolescente se justifican porque los mecanismos etiopatogénicos del trastorno se sitúan en el mismo marco teórico que sustenta dichas intervenciones y porque los trastornos afectivos producen alteraciones en las distintas áreas de la vida del paciente (cognitiva, emocional, interpersonal, familiar) que constituyen el objetivo terapéutico de estas intervenciones.

La investigación de la eficacia de los tratamientos psicoterapéuticos es necesaria para el avance de la psicoterapia. Su realización es difícil y plantea el riesgo de sesgar los resultados. En un análisis de las propuestas realizadas por la Task Force de la American Psychologist Association (APA) se evidencian importantes obstáculos para la aplicabilidad de los resultados de las investigaciones, siendo uno de los fundamentales la exclusión explícita en los estudios de la variable "relación terapéutica" aún reconociendo su papel como factor de cambio²⁸. En algunos tipos de psicoterapia este factor es especialmente relevante por lo que sería infructuoso y carente de sentido pretender investigar estos tipos de psicoterapia si se excluye la base sobre la que se sustenta.

Los tratamientos psicoterapéuticos se componen de varios factores entre los que las técnicas sólo constituyen un aporte sobre la variabilidad final de los resultados; sin embargo, sólo las técnicas se estudian rigurosamente. Algunas de ellas, por sus características, no pueden estudiarse con el método científico; otras permiten estudios más cercanos a este método, aunque siempre con limitaciones: no pueden hacerse "ciegas" ya que la inclusión aleatoria en un grupo de comparación contradice el principio de la elección de psicoterapia con criterios de indicación individuales, básicos para el éxito del tratamiento.

El riesgo de sesgar las conclusiones de eficacia de las psicoterapias, debido a la imposibilidad de aplicarles una metodología experimental determinada, puede dar lugar al cuestionamiento del valor terapéutico otorgado a las técnicas que permiten ser investigadas en detrimento de otras cuya eficacia no puede ser demostrada con una metodología convencional. Mientras que para algunos autores, la falta de evidencia de eficacia de algunas psicoterapias no se debe interpretar como falta de eficacia, y por



tanto, pueden considerarse dentro de la planificación terapéutica, para otros, este razonamiento no sería aceptable en otros campos de la medicina y no debería serlo tampoco en psiquiatría²⁹.

A continuación se describen las distintas técnicas de psicoterapia que se utilizan en el tratamiento de la depresión del niño y el adolescente.

■ TERAPIA COGNITIVO-CONDUCTUAL (TCC)

La TCC es una intervención terapéutica centrada en el "aquí-ahora", focalizada en el paciente y basada en la adquisición de nuevas habilidades cognitivas y conductuales. Se fundamenta en que la depresión es causada y mantenida por el modo en que la persona percibe las situaciones y acontecimientos y la existencia de déficits en las habilidades cognitivas y emocionales que capacitan al paciente para interactuar efectivamente con el mundo. El papel del terapeuta es establecer una relación de colaboración con el niño y/o adolescente (alianza terapéutica) y ayudarle a aprender nuevas formas de comportamientos y pensamientos que reduzcan la gravedad y la duración de la depresión y el riesgo de recaída³⁰. El tratamiento incluye técnicas conductuales y cognitivas.

Reinecke et al publicaron un meta-análisis con 6 estudios y 217 pacientes en el que la TCC se mostró eficaz en adolescentes y niños con depresión y proponen la TCC como terapia de elección en este trastorno³¹.

Harrington et al, en otra revisión sistemática que incluyó 6 ensayos clínicos y un total de 376 niños y adolescentes con depresión leve a moderada, la TCC mejoró significativamente la resolución de los síntomas, en comparación con otras intervenciones no farmacológicas (psicoterapia de apoyo, grupo control de pacientes en listas de espera, etc)³².

Clark et al (2002) realizaron un ensayo que incluyó adolescentes de 13 a 18 años con depresión mayor o distimia, hijos de padres depresivos (n=88), tratados con TCC + abordaje habitual y abordaje habitual solo, no observaron diferencias significativas en la tasa de recuperación post-tratamiento y a los 2 años. El manejo habitual, en este estudio, incluye en la mayoría de ocasiones tratamiento farmacológico a dosis adecuadas y en la duración mínima establecida para adultos. Como señalan los autores, estos pacientes, hijos de padres depresivos, pueden presentar un componente endógeno o genéticamente determinado mayor que les proporcione una menor capacidad de respuesta a intervenciones psicosociales y mayor respuesta a intervenciones farmacológicas.

En estudios realizados en adultos con depresión, la TCC ha mostrado una eficacia similar al tratamiento farmacológico. Sin embargo, en el estudio TADS, realizado en adolescentes, los resultados son diferentes³⁴. El TADS fue diseñado para evaluar la eficacia de 4 modalidades terapéuticas en una muestra de 439 adolescentes (12-17 años) con depresión mayor, al menos,

moderada. Las intervenciones comparadas fueron: fluoxetina sola (10-40 mg/d), TCC sola, TCC+fluoxetina (10-40 mg/d) y placebo. La eficacia fue superior en el grupo que combinó la TCC y fluoxetina (diferencias estadísticamente significativas respecto a los otros grupos). Asimismo, la eficacia de la monoterapia con fluoxetina fue superior a la de la TCC sola ($p=0,01$). Los pensamientos suicidas, que estaban presentes al inicio en un 29% de la muestra, mejoraron significativamente en los 4 grupos. En el grupo de fluoxetina+TCC se registró la mayor disminución ($p=0,02$). No se produjo ningún caso de suicidio.

El mantenimiento de la mejoría al seguimiento de pacientes tratados con TCC ha sido objeto de estudio por varios autores^{35,36}: Birmaher et al presentaron el seguimiento a dos años de tres grupos de pacientes adolescentes diagnosticados de trastorno depresivo mayor (DSM-III-R) con BDI>13 que participaron en un ensayo clínico aleatorizado de un tratamiento de 12-16 sesiones de TCC (n=37), de terapia conductual sistémica familiar (n=35) y de Terapia de Apoyo (n=35). En el estudio inicial del tratamiento inmediato los autores hallaron que la TCC muestra una remisión más rápida y completa de la sintomatología depresiva (ausencia de trastorno depresivo mayor y BDI<9 durante 3 semanas consecutivas y hasta el final del tratamiento) con una tasa de remisión del 60% frente a terapia conductual sistémica familiar (29%) o terapia de apoyo (36%). El seguimiento a dos años de este mismo grupo de autores (estudio naturalístico) mostró que no existen diferencias significativas en el resultado entre los tres grupos de tratamiento en términos de remisión, recuperación, recaída o recurrencia, aunque los datos descriptivos fueron mejores para TCC (su hipótesis era que la TCC es mejor a largo plazo). Además la mayoría de los pacientes se recuperaron (84%), el 30% tuvieron una recurrencia (principalmente en los primeros 4 meses tras la mejoría) y el 21% permanecieron deprimidos durante el 80% del período de seguimiento. La gravedad de la depresión en el momento basal y la presencia de conflicto padres-hijos referidas en el momento basal y durante el seguimiento predijeron una menor recuperación y tendencia a la recurrencia.

Vostanis et al³⁷, en un ensayo clínico controlado compararon dos grupos de niños con diagnóstico de trastorno depresivo mayor (DSM-III-R) aleatorizados en grupos de 9 sesiones de TCC (n=29) y grupos de 9 sesiones de terapia no focalizada (n=28). Al seguimiento de 9 meses, ambos grupos mantuvieron las mejorías obtenidas tras el tratamiento pero el 27% de la muestra aún cumplían criterios diagnósticos de trastorno depresivo mayor. A los 2 años, aunque las mejorías obtenidas en ambos grupos se mantuvieron, se observó que el 20% de la muestra cumplía criterios para trastorno depresivo mayor.

La eficacia de sesiones de mantenimiento tras el tratamiento inicial con TCC es estudiada por Clarke et al (1999)³⁸, al diseñar un estudio en el que se incluyeron tres grupos de adolescentes (14-18 años) con diagnóstico de trastorno depresivo mayor o distimia (criterios DSM III-R) y sin comorbilidad y que no precisaron "tratamiento inmediato". Un grupo siguió 16 sesiones de TCC solo (n=45), otro grupo siguió las mismas sesiones de TCC



y 9 sesiones de grupo de padres (n=42) y el tercer grupo estaba en la lista de espera (n=36). Inmediatamente de la evaluación post-tratamiento, los adolescentes de los dos grupos de tratamiento activo se aleatorizaron a seguimiento: (1) sesiones de recuerdo cada 4 meses, (2) evaluación cada 4 meses y (3) evaluación cada 12 meses. Las medidas de evaluación fueron entrevistas diagnósticas (K-SADS-E y LIFE) por personal entrenado, Escala de Hamilton de 14 ítems, GAF, BDI (adolescentes) y los padres (uno o ambos) completan el CBCL al final del tratamiento de la fase aguda, a los 12 y a los 24 meses. En la fase aguda, la TCC demostró su eficacia a corto plazo frente a grupo control de listas de espera. En el seguimiento a los 12 meses, todos los pacientes que estaban deprimidos al terminar el tratamiento, y que fueron asignados a las sesiones de recuerdo, estaban recuperados (8 semanas o más de ausencia o mínimos síntomas depresivos), frente al 50% de aquellos pacientes que habían sido asignados al grupo de seguimiento. Sin embargo a los 2 años existe una convergencia de resultados, de manera que el 100% de los pacientes asignados a sesiones de recuerdo y el 90% asignados a seguimiento estaban recuperados.

Dada la alta comorbilidad que presentan los trastornos depresivos, el estudio de la eficacia de los tratamientos en estos pacientes "reales" es muy relevante. En un ensayo clínico aleatorizado en el que se incluyeron 93 adolescentes de 13 a 17 años con depresión y trastorno de conducta comórbido, se demostró la eficacia de una intervención cognitivo conductual grupal, evaluada como reducción de síntomas depresivos y una mejor funcionalidad social respecto al grupo control, que fue tratado con tutorización de hábitos de vida y actividades académicas. A los 6 meses de seguimiento se objetivó una mejoría similar en ambos grupos de tratamiento³⁹.

Puesto que los conflictos padres-hijos son un factor de riesgo y un predictor de peor respuesta al tratamiento y mayor tasa de recaídas, se justifica la inclusión de un componente de trabajo con familia a los tratamientos de TCC para niños y adolescentes, que incluya técnicas de uso de contingencias y habilidades de comunicación³⁰.

Los estudios con TCC en su conjunto no hacen referencia a la ideación suicida o ésta es criterio de exclusión.

■ PSICOTERAPIA INTERPERSONAL:

La aplicación de las técnicas interpersonales en el tratamiento de la depresión en el niño y adolescente se fundamenta en la asociación que existe entre la alteración de las relaciones interpersonales y la depresión. Es una intervención psicológica originalmente desarrollada para tratar a adultos con depresión mayor. Se puede adaptar para adolescentes. Aunque el número de estudios es menor que en el caso de la TCC, en algunos ensayos clínicos aleatorizados se ha mostrado eficaz en el control de los síntomas de la depresión en adolescentes con depresión leve a moderada.

Mufson et al compararon dos grupos de pacientes adolescentes diagnosticados de depresión mayor, un grupo sigue tratamiento 12 semanas con psicoterapia interpersonal adaptada para adolescentes y otro seguimiento clínico durante el mismo tiempo. A la evaluación post-tratamiento se observó una mejoría en síntomas depresivos, funcionamiento social general y de las relaciones interpersonales en el grupo de psicoterapia interpersonal⁴⁰. Otros autores en otro ensayo comparando TCC y psicoterapia interpersonal con adolescentes de 12 a 18 años diagnosticados de trastorno depresivo mayor o distimia, en el que se excluyen los que tienen ideación suicida, no observaron diferencias al final del tratamiento de 12 semanas ni a los tres meses de seguimiento entre el grupo de TCC (n= 25) y el grupo de terapia interpersonal (n=23)⁴¹.

■ OTRAS INTERVENCIONES PSICOTERAPÉUTICAS:

En la revisión realizada por Hazell de otras psicoterapias⁴² los escasos ensayos aleatorizados controlados de terapia familiar, terapia familiar sistémica conductual y grupo de apoyo terapéutico en adolescentes con depresión mayor no se encuentran diferencias significativas frente a los grupos control de esos estudios (listas de espera, terapia de apoyo o grupo de habilidades sociales, respectivamente).

No hay estudios aleatorizados controlados en el tratamiento de niños y adolescentes con depresión para otras psicoterapias (psicodinámica, apoyo familiar, terapias grupales salvo TCC, etc).

Psicoterapia de Orientación Dinámica

A diferencia de otras técnicas de conducta o cognitivas, las intervenciones psicodinámicas se focalizan en las experiencias internas del niño o del adolescente.

Se pretende que el niño y el adolescente se enfrente mejor a la situación actual, acepte sus sentimientos y desarrolle su capacidad psíquica, adquiriendo por tanto mayores recursos personales para conseguir una mejor integración psíquica y social.

A través de la relación terapéutica se re-actualizan los conflictos precoces, permitiendo al terapeuta, a través de la interpretación, hacerlos conscientes a su paciente promoviendo así un cambio psíquico. En los niños más pequeños las formas de expresión no verbal (juego, dibujo) son las más utilizadas en la técnica, mientras que en el adolescente, más semejante al adulto, se utiliza el lenguaje.

La mayoría de los trabajos publicados sobre este tipo de psicoterapias se basan en explicar los mecanismos y situaciones que provocan la depresión y los cambios que se van realizando a lo largo del tratamiento, poniendo de manifiesto cómo interactúan los recursos y defensas del paciente, junto con las intervenciones técnicas del terapeuta y los resultados obtenidos en el tratamiento⁴³.



■ TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Existe una gran controversia sobre los efectos del empleo de anti-depresivos en los niños y adolescentes, que afecta a dos aspectos fundamentales: las dudas sobre su eficacia y las alertas sobre su seguridad. Esta situación ha generado un clima de alarma social en el que han tomado parte las instituciones y organismos públicos, las compañías farmacéuticas y las asociaciones científicas y profesionales. Ante esta perspectiva se abren varios interrogantes: ¿procede tratar con fármacos a los niños y adolescentes con depresión mayor?. En caso de que la respuesta a esta pregunta fuese positiva, ¿con qué antidepressivo?, ¿cómo adecuar la potencial necesidad de tratamiento farmacológico en estos pacientes con los requisitos y condiciones de uso establecidas por las Autoridades Sanitarias para los antidepressivos en particular y los fármacos en general?

En el tratamiento de la depresión del niño y el adolescente, la medicación debe utilizarse como una herramienta más dentro de un tratamiento integral que incluya intervenciones dirigidas a mejorar el funcionamiento interpersonal, social y académico de los menores.

Este apartado se centra en la revisión de los antidepressivos en la depresión del niño y el adolescente.

■ ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS (ATC):

Hazell et al publicaron una revisión sistemática en la que incluyeron 13 ensayos clínicos controlados con placebo con un total de 506 pacientes con depresión entre 6 y 18 años⁴⁴.

En esta revisión sistemática la respuesta a tricíclicos en niños es semejante a placebo. En adolescentes, sin embargo, hay una respuesta moderada a tricíclicos, superior a placebo, por lo que se sugiere que puede haber un lugar para el uso tricíclicos en el tratamiento de los adolescentes con depresión, aunque su respuesta sea moderada.

Las reacciones adversas que se presentaron con más frecuencia en el grupo de tratamiento activo, con una diferencia estadísticamente significativa respecto a placebo, fueron: vértigo, hipotensión ortostática, temblor y boca seca. Para los demás reacciones adversas conocidas (cansancio, cefalea, estreñimiento, palpitaciones, sudoración, etc...) las diferencias no alcanzaron significación estadística. Según estos datos, es poco probable que las reacciones adversas sean el principal obstáculo para la utilidad clínica de los antidepressivos tricíclicos en la depresión juvenil. En esta revisión sistemática, no se hace referencia a las reacciones adversas relacionadas con el comportamiento suicida.

Todos los ATC son cardiotoxicos a altas dosis. Esto incrementa el riesgo de muerte por sobredosis, lo que hace que sean empleados con cautela en pacientes con riesgo suicida. El de mayor riesgo es la desipramina, no comercializada en España, con una tasa de mortalidad de 0.4 por cien mil. El riesgo es menor para

la amitriptilina y la imipramina, siempre que no se superen los 5mg/kg y teniendo la precaución de realizar control electrocardiográfico^{45,46}.

En definitiva, con los datos disponibles, en niños con depresión mayor el balance beneficio/riesgo de los ATC es desfavorable, debido a los problemas que afectan a su perfil de seguridad y a que no se ha podido demostrar su eficacia. En adolescentes, la eficacia demostrada es moderada y debe valorarse su uso en relación al perfil de seguridad que presentan, según las características individuales de cada caso (gravedad de la depresión, respuesta y tolerancia a otros antidepressivos, etc.).

■ IMAO:

No hay estudios suficientes que justifiquen el uso de IMAO en la depresión de niños y adolescentes.

El único ensayo clínico controlado y aleatorizado (ECCA) publicado es un pequeño ensayo de 5 semanas de duración en el que se comparó moclobemida con placebo en 20 pacientes de 9 a 15 años con depresión mayor (13 de ellos con trastornos comórbidos)⁴⁷. Los resultados en las escalas de valoración clínica fueron favorables al fármaco, pero esto no fue así en las variables de autoevaluación y evaluación por los padres. El pequeño tamaño muestral es una limitación importante de este estudio.

■ INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA (ISRS) Y NUEVOS ANTIDEPRESIVOS:

1- Ensayos clínicos aleatorizados publicados:

FLUOXETINA:

En un ensayo clínico (Simeon et al, 1990) doble ciego de 8 semanas de duración en el que participaron 40 pacientes de 13 a 18 años con depresión mayor, de los que no se describe la gravedad de la depresión, fluoxetina se asoció a mejores resultados que placebo, pero las diferencias no alcanzaron significación estadística⁴⁸.

Emslie et al (1997) estudiaron 96 pacientes (7-17 años) con depresión mayor que fueron incluidos en un ensayo clínico de 8 semanas de duración y aleatorizados para recibir fluoxetina (20 mg/d) o placebo⁴⁹. Fueron estratificados por edad y sexo. Se excluyeron niños con alto riesgo suicida. Fluoxetina fue superior a placebo en el tratamiento de la fase aguda de la depresión (escalas CDRS y CGIS), no encontrando diferencias significativas por grupos de edad. Como criterio de inclusión se introdujo un criterio de gravedad (>40 en el CDRS-R y ≥4 en el CGI-gravedad). En este estudio, la respuesta a placebo fue del 30%, baja respecto a otros estudios de eficacia.

En un segundo estudio, de 8 semanas de duración, Emslie et al (2002), realizaron un ensayo clínico con 219 menores (122 niños y 97 adolescentes de 8-18 años) con depresión mayor que



fueron aleatorizados para recibir fluoxetina o placebo⁵⁰. Se excluyeron pacientes con riesgo elevado de suicidio. Con los criterios de mejoría que definieron a priori (disminución en un 30% de las escalas CDRS) fluoxetina proporcionó mejoras respecto a placebo en la disminución de la escala (CDRS-R: 22 vs 14.9 puntos) pero la diferencia no era significativa.

En un análisis posterior de los datos los autores comentaron que si hubiesen utilizado otros criterios y otro método de análisis las diferencias hubiesen sido significativas, y concluyeron que la fluoxetina es eficaz en el tratamiento de la depresión del niño y del adolescente. Al igual que en el estudio anterior, no se observaron mejorías en las escalas de funcionamiento global y de calidad de vida. Este estudio está considerado como desfavorable en las revisiones sistemáticas.

Sólo hay un estudio de prevención de recaídas, que se realizó con fluoxetina: 40 niños y adolescentes con depresión se estudiaron para evaluar el efecto de fluoxetina frente a placebo en la prevención de recaídas. El análisis se realizó en una fase de extensión de 32 semanas de prevención de recaídas sobre un ensayo clínico previo controlado con placebo. En esta fase, 20 pacientes continuaron recibiendo fluoxetina (F/F) y a 20 se cambió a placebo (F/P). El tiempo hasta la aparición de recaídas aumentó significativamente en el grupo F/F ($p=0,046$), disminuyendo también el número de pacientes que experimentaron una recaída. La incidencia de reacciones adversas y el perfil de tolerabilidad fue similar en ambos grupos.

PAROXETINA

Keller et al (2001) llevaron a cabo un estudio de 8 semanas para comparar la eficacia, de paroxetina, imipramina y placebo en adolescentes con diagnóstico de depresión mayor (criterios DSM-IV). Incluyeron 275 adolescentes de 12 a 18 años, con un nivel de gravedad de al menos 12 en la Escala de Hamilton de 17 items y al menos una puntuación de 60 en la Escala de Valoración Global (CGAS), de los cuales 190 completaron el ensayo⁵². Se utilizó como variable principal de respuesta la HAM-D y la CGI. Se consideró variable de mejoría frente a placebo un 25% de diferencia entre grupos. Paroxetina mejoró significativamente frente a placebo en la reducción de la puntuación de la escala global de Hamilton (< que 8 o reducción del 50%) y alcanzó valores CGI entre 1-2. Un paciente que tomaba paroxetina hizo un viraje a sintomatología maniaca.

No se observaron diferencias respecto a placebo para ninguno de los fármacos al analizar variables de autoevaluación o valoración de la depresión por los padres. Se incluyeron a pacientes con trastornos de conducta y se excluyeron a aquellos con riesgo de suicidio o con depresión con síntomas psicóticos. En el diagnóstico, se vio que la media de tiempo de enfermedad era de más de 1 año. Este criterio implica cronicidad según criterios diagnósticos. En este estudio la tasa de respuesta al placebo fue muy alta, lo que los autores atribuyeron al efecto de tener sesiones semanales con un consultor.

Braconnier et al (2003) realizaron un estudio aleatorizado doble ciego para comparar respuesta a paroxetina y clomipramina. El estudio incluyó 121 adolescentes (12-20 años) con depresión mayor no psicótica. Se incluyeron pacientes con riesgo o ideación autolítica. Fueron aleatorizados para recibir paroxetina ($n=63$) o clomipramina ($n=58$) durante 8 semanas⁵³. A priori se dividió la muestra en pacientes con 15 años o menos y pacientes con más de 15. Así, los grupos en tratamiento con paroxetina quedaron constituidos por 30 y 29 pacientes respectivamente. El diseño del estudio se hizo asumiendo una diferencia entre grupos de un 25% en el número de respondedores. Como variable principal de respuesta se utilizaron la Montgomery Asberg Depresión Rating Scale y la CGI. No se encontraron diferencias significativas entre ambos fármacos, pero clomipramina se asoció a más reacciones adversas. Tres pacientes que tomaban paroxetina y uno que tomaba clomipramina viraron a sintomatología maniaca. Este estudio no incluyó una rama con placebo ya que los investigadores por razones éticas rehusaron tener adolescentes con depresión grave y potencialmente suicidas en régimen de placebo.

SERTRALINA:

Wagner et al (2003), realizaron un análisis combinado de los datos aportados por dos ECCA de 10 semanas de duración, diseñados para evaluar el efecto de sertralina frente a placebo en pacientes menores de 18 años con depresión mayor⁵⁴. Se incluyeron un total de 376 pacientes (6-17 años) con depresión moderada o grave. Fueron excluidos los pacientes que tenían intentos autolíticos previos o riesgo de suicidio. Estudiando juntos los resultados de ambos ensayos, sertralina redujo los síntomas medidos con las escalas de depresión CDRS-R y CGI, con una diferencia estadísticamente significativa en ambas escalas frente a placebo. La respuesta apareció en las primeras semanas. Cuando se separan por grupos de edad, las diferencias respecto a placebo sólo eran estadísticamente significativas en el grupo de adolescentes, aunque el estudio no se diseñó para evaluar diferencias por la edad. Las reacciones adversas fueron más frecuentes en el grupo de sertralina. No hubo diferencias significativas en la ideación suicida entre los dos grupos.

CITALOPRAM:

Wagner et al (2004) publicaron un ensayo clínico doble ciego controlado con placebo de 8 semanas de duración para evaluar la eficacia de citalopram en niños y adolescentes (7-17 años; $n=174$) con depresión mayor⁵⁵. La diferencia en la tasa de respuesta al final del estudio fue significativa a favor de citalopram.

VENLAFAXINA:

Mandoki et al (1997) evaluaron la eficacia de venlafaxina en un ensayo clínico doble ciego controlado con placebo de 6 semanas de duración en el que se incluyeron 40 pacientes (8-17 años) con



depresión mayor. No se excluyeron pacientes con trastornos de conducta, sí pacientes con riesgo suicida. Terminaron el estudio 17 pacientes que tomaban placebo y 16 que tomaban venlafaxina. No se pudo atribuir a venlafaxina una mejora en los síntomas de la depresión⁵⁶.

La descripción del estudio es pobre en la publicación, sin especificar variables de respuesta principales. El número de pacientes es muy pequeño, la dosis infraterapéutica (según lo observado en adultos) y el único paciente que viró a manía tomaba venlafaxina.

OTROS FÁRMACOS:

No hay estudios publicados con escitalopram, fluvoxamina, mirtazapina o atomoxetina en niños y adolescentes con depresión mayor. Según la revisión del Comité de Expertos de la MHRA de los estudios no publicados, en el caso de fluvoxamina no se ha investigado la eficacia en depresión en niños y adolescentes de este fármaco. No hay estudios terminados con escitalopram, aunque sí están en marcha. Hasta la conclusión de los mismos consideran que las conclusiones del citalopram pueden extrapolarse a escitalopram en niños y adolescentes con depresión mayor. Con mirtazapina hay dos ensayos doble ciego aleatorizados no publicados con resultados negativos. No se dispone de datos de estudios no publicados con atomoxetina

No se dispone de ensayos clínicos en niños y adolescentes con depresión resistente. En los artículos revisados en este trabajo se coincide en la necesidad de reconsiderar el diagnóstico como primer paso en caso de no respuesta al tratamiento en forma y dosis convencionales^{57,58,59}.

2. Revisiones sistemáticas:

Se han encontrado cuatro revisiones sistemáticas hasta noviembre de 2.005, que se exponen a continuación en orden cronológico de publicación.

Jureidini et al⁶⁰ (2.004) efectuaron un análisis de 6 ensayos clínicos en los que se compararon paroxetina, fluoxetina, sertralina o venlafaxina (n=477) con placebo (n=464).

Señalaron que la industria farmacéutica financió directa o indirectamente tres de los cuatro estudios más extensos (Emslie (2.002) para fluoxetina, el de Keller para paroxetina y el de Wagner para sertralina).

En **eficacia**, sólo 2 de ellos, el de Emslie de 1997 para Fluoxetina y el de Wagner de 2003 para Sertralina, mostraron ventajas significativas para el tratamiento activo en las variables de medida principales determinadas por los autores. Los resultados del meta-análisis realizado por Jureidini indican, no obstante, un tamaño del efecto modesto, que para el autor tiene poca relevancia clínica (0,26; IC 95%: 0,13-0,40). Jureidini critica el modo en el que los autores interpretan los resultados de sus estudios en las publicaciones. Así, destaca que Keller, en

su estudio de paroxetina, cambia inexplicablemente la definición predefinida de "respuesta" (reducción del HAM-D por debajo de 8) para obtener una diferencia significativa y concluye que, a pesar de las conclusiones del autor, ese estudio no muestra diferencias significativas respecto a placebo. Del mismo modo, refiere que el estudio de Emslie de 1997, tampoco muestra diferencias estadísticamente significativas respecto a placebo en las variables de medida de "recuperación" predefinidas y que, para su publicación, esas variables principales fueron modificadas, obteniendo entonces los resultados positivos. Respecto al estudio de Wagner (sertralina), señala que, sólo el mayor tamaño muestral resultante de analizar combinados los dos ensayos es responsable, por tener un poder estadístico suficiente para detectar pequeñas diferencias, de los resultados positivos obtenidos, ya que el análisis separado de ambos ensayos, idénticos, no ofrece diferencias significativas respecto a placebo.

Los autores concluyen que la eficacia de los antidepresivos ha sido sobrevalorada ya que éstos producen un beneficio clínico moderado, cuestionándose porqué la fluoxetina ha sido aprobada por la FDA para el tratamiento de la depresión infantil y la MHRA la ha excluido de sus críticas aceptando la versión publicada de los ensayos clínicos y no han hecho lo mismo para la sertralina.

Respecto a las **reacciones adversas** señala que, tanto en el estudio de Keller de paroxetina como en el de Wagner de sertralina, las diferencias en la aparición de las mismas son estadísticamente significativas respecto a placebo y que, probablemente, son subestimadas en los estudios. Ningún estudio presentaba datos de intentos autolesivos, ni consultas en urgencias o en salud mental.

Respecto a la **metodología**, destaca la alta tasa de abandonos tanto en grupos de tratamiento como en controles con placebo, y el hecho de que no se evalúen cuando concluyen los estudios. Refiere que las medidas categoriales para evaluar la evolución, hace que se sobredimensionen las pequeñas diferencias entre los grupos. Duda además del verdadero "ciego" de los estudios, al señalar que la detección de reacciones adversas orienta al psiquiatra hacia el tipo de tratamiento que recibe el paciente, y que las diferencias en eficacia entre el fármaco y el placebo son menores cuando se usa un placebo activo (que produce reacciones adversas). En este sentido, refiere que el gran efecto placebo encontrado en los seis estudios analizados hace que la significación clínica de las pequeñas diferencias en eficacia encontradas con los fármacos sea cuestionable.

En resumen, Jureidini et al consideran que la magnitud del beneficio es improbable que sea suficiente como para compensar los riesgos que deberían asumirse. Señalan que no debería subestimarse el papel de las intervenciones no farmacológicas en niños y adolescentes con depresión.



Whittington et al⁶¹ (2004) realizaron un meta-análisis de los datos derivados de ensayos clínicos aleatorizados publicados y no publicados (éstos aportados por la revisión del Comité de Expertos sobre Seguridad del Medicamento de la MHRA de Reino Unido (CMS) que evaluaban un ISRS o venlafaxina frente a placebo en pacientes de 5-18 años con depresión).

Los resultados de 2 ensayos clínicos publicados (el de Emslie de 1997 y el TADS de 2004) sugerían que **fluoxetina** presenta un balance beneficio/riesgo favorable. Los datos de los estudios no publicados confirmaron esta afirmación.

Los ensayos publicados con paroxetina (1) o sertralina (2) aportaron resultados heterogéneos y, en el mejor de los casos, una tendencia modesta a favor del beneficio del fármaco.

En el caso de **paroxetina**, al añadir los estudios no publicados (2), la falta de evidencia de eficacia persiste y el riesgo de incremento de ideas y tentativas autolíticas también (3.7% vs 2.5%), si bien esto último, según los autores, es difícil de interpretar por el gran intervalo de confianza.

En el caso de **sertralina**, no había estudios no publicados; en los publicados, sí se evidencia una mejoría significativa frente a placebo y no hay un aumento de riesgo suicida. En un reanálisis posterior de estos mismos estudios realizado por el CMS, en el que se aportan más datos sobre remisión no publicados previamente, ellos concluyen que no hay evidencia de eficacia de sertralina y sí de un incremento del riesgo de ideación y conductas suicidas, aunque una vez más señalan que esto último es difícil de interpretar por los amplios intervalos de confianza. Con toda esta información Wittington et al, concluyen que el balance beneficio/riesgo es desfavorable para sertralina.

No había ensayos publicados con **citalopram**. La revisión del CMS aporta dos ECCA no publicados con citalopram, en los que concluye que ante la falta de pruebas de eficacia, y el potencial incremento del riesgo suicida, el balance riesgo/beneficio es desfavorable.

Con **venlafaxina** había un ECCA publicado en el que no se demuestra eficacia ni tampoco un incremento de reacciones adversas graves. Con los dos ensayos no publicados aportados por el CMS, el balance beneficio/riesgo sigue siendo desfavorable para venlafaxina.

Por tanto, los autores concluyeron que la posibilidad de que un fármaco pueda incrementar el riesgo suicida sin una clara evidencia de eficacia hace desaconsejable su uso en la depresión de niños y adolescentes. Añadieron que, sin embargo, los ISRS podrían ser seguros y eficaces para tratar otros trastornos de la infancia, como el trastorno obsesivo compulsivo y la ansiedad, lo que abría la posibilidad de que determinados subgrupos de menores deprimidos, por ejemplo, aquellos con ansiedad comórbida, pudieran beneficiarse de estos fármacos. Señalan como importante el sesgo de publicación hacia los resultados positivos, y la dificultad para acceder a los datos de estudios no publicados a la hora de elaborar guías terapéuticas.

Courtney⁶² (2004), publicó un estudio diseñado para evaluar la calidad y analizar los resultados de los ensayos clínicos controlados con placebo publicados antes de enero del 2004 que evaluaban la eficacia y seguridad de ISRS y venlafaxina en niños y adolescentes con depresión. Se incluyeron 6 ensayos clínicos, los mismos que analiza Jureidini, pero revisados en fecha posterior e incluyendo las aportaciones de Jureidini. El estudio TADS no está incluido. Al igual que Jureidini, señala que sólo 2 ECCA, para fluoxetina y sertralina, mostraron resultados estadísticamente significativos en las variables principales de eficacia.

Respecto al estudio de **sertralina**, recoge las mismas observaciones que Jureidini.

En sus conclusiones, esta revisión sistemática señala que se ha dado una inadecuada proclamación de eficacia de estos fármacos en base a resultados positivos muy parciales u obtenidos en redefiniciones a posteriori de criterios de mejoría. Refiere que los estudios publicados sobre la eficacia de los ISRS y venlafaxina en la depresión de niños y adolescentes no son concluyentes y que la evidencia publicada respecto a la seguridad de estos fármacos tampoco es concluyente.

Cheung et al⁶³ (2005), hacen una revisión de ensayos clínicos publicados hasta Diciembre de 2.004 y no publicados disponibles (FDA website y MHRA website). De los artículos encontrados respecto al uso de antidepresivos en menores con depresión, 8 reunían los criterios de ECCA en tratamiento agudo de la depresión con nuevos antidepresivos en menores de 19 años. Revisaron 4 con fluoxetina (Simeon et al, 1990, Emslie, 1997, 2002, March et al, 2004), 1 con sertralina (Wagner et al, 2003), 1 con citalopram (Wagner et al, 2004), 1 con paroxetina (Keller et al, 2001) y 1 con venlafaxina (Mandoki et al, 1997). Básicamente los mismos que las anteriores revisiones. Tras realizar la revisión más minuciosa de eficacia y seguridad de los fármacos relacionándola con la metodología empleada en los diferentes estudios (tamaño muestral, lugar de selección, fármaco y dosis, duración, medidas principales y secundarias de respuesta, tasas de reacciones adversas físicas, tasas de discontinuación debido a reacciones adversas, tasas de hostilidad e incremento de la activación, tasas de viraje a manía, método de recogida de las reacciones adversas y de conductas suicidas en el grupo de tratamiento y de placebo) destacan los siguientes aspectos:

1. La variabilidad en la metodología empleada y en las tasas de respuesta fármaco/placebo hace que se deba ser muy cauto en la interpretación de los datos disponibles. Al igual que Jureidini, cuestiona la aceptación de fluoxetina por la FDA y la MHRA con los mismos criterios por los que se rechazan otros fármacos.
2. No hay evidencia en adultos de que los ISRS difieran entre sí. En relación con esto, señala que las tasas de respuesta a placebo encontradas en los ECCA varían del 33% al 59% y se pregunta si quiere esto decir que hay diferente eficacia entre placebos o más bien esto se debe a diferencias en la metodología de los estudios



3. En parte, la demostración de eficacia de un fármaco en niños es muy difícil por la escasez de los estudios que se realizan. Las agencias reguladoras exigen 2 ECCA positivos para aceptar la indicación. En adultos, el 50% de los ECCA son negativos y frecuentemente se hacen 4 o 5 ensayos clínicos hasta conseguir que dos de ellos den resultados positivos. En niños es muy improbable que se realicen más de dos ECCA con una misma medicación, por lo que se tienen menos oportunidades de ser correctamente evaluados.

4. Respecto a la seguridad, está claro que el tratamiento con antidepresivos se relaciona con la aparición de reacciones adversas, sin embargo sólo en unos pocos de éstos son significativamente más frecuentes en el grupo de tratamiento frente al control.

5. Según la FDA existe un 2-3% de incremento en conductas relacionadas con el suicidio en jóvenes que toman un anti-depresivo. Sin embargo, los estudios epidemiológicos de tendencias seculares muestran una asociación entre el incremento del uso de antidepresivo y el descenso de suicidios consumados tanto en jóvenes como en adultos. Además los ensayos realizados tienen múltiples limitaciones metodológicas en lo que se refiere a la medición de las conductas suicidas. Por tanto, no se pueden extraer conclusiones de esta asociación.

6. No se han tenido en cuenta en los estudios las diferencias entre la depresión infantil y adolescente. Parece que en los ensayos clínicos con antidepresivos se ha probado una respuesta positiva en adolescentes pero no en niños, siendo el resultado global negativo, probablemente por el subgrupo infantil. Hay posibles diferencias en la depresión pre y post puberal que pueden tener implicaciones para el tratamiento (depresión prepuberal asociada a más factores psicosociales, déficits neurocognitivos, trastornos disruptivos y riesgo de viraje a manía con IRSR)

7. La adherencia al tratamiento no ha sido recogida, pudiendo ser los síndromes de discontinuación en parte responsables del incremento de reacciones adversas asociados a los tratamientos.

■ LIMITACIONES DE LOS ESTUDIOS

Las limitaciones de los estudios tienen que ver con tres grandes aspectos: los relacionados con la propia enfermedad y su categorización, los relacionados con el diseño de los estudios y los relacionados con el efecto de los antidepresivos en la depresión.

Relacionados con la propia enfermedad

La depresión, especialmente en los niños y adolescentes, se caracteriza por la gran **comorbilidad** con otras entidades (trastornos de conducta, trastornos de ansiedad), lo que dificulta su estudio, por lo que se necesitarían muestras muy homogéneas

o análisis estratificados por subgrupos para evaluar resultados de cualquier intervención. A esto habría que añadir la confusión que pueden generar los tratamientos farmacológicos concomitantes que no siempre han sido controlados adecuadamente en todos los estudios.

Otro aspecto relacionado con la clínica de la depresión y con la respuesta al tratamiento es el amplio rango de **gravedad de la sintomatología depresiva** y la presencia de sintomatología psicótica. La gravedad de la patología es importante dado que a mayor gravedad mejor respuesta a la medicación hay, y menor al placebo. Este aspecto no está controlado en la mayoría de los estudios. La presencia de sintomatología psicótica incorpora un elemento de gravedad, además de ser cualitativamente diferente y susceptible de otros tratamientos farmacológicos añadidos; en general la sintomatología psicótica es explícitamente excluida de los estudios.

Los estudios no han sido diseñados para el análisis de acontecimientos relacionados con el **suicidio**:

- el suicidio es un acontecimiento de muy baja prevalencia.
- el riesgo suicida no ha sido aleatorizado en los distintos brazos de tratamiento en ensayos controlados
- muchos estudios excluyen el riesgo suicida para poder incluir pacientes (lo que ya orienta a que los casos son moderados o leves)
- no hay un consenso respecto al significado de "suicidabilidad", o de conductas relacionadas con el suicidio, que van desde los gestos autolesivos hasta la irritabilidad, la labilidad emocional o la desinhibición
- la mayoría de los estudios carecen de escalas de suicidio, y la "suicidabilidad" se mide con algún ítem aislado de escalas orientadas a la valoración de otros aspectos de la psicopatología
- no se ha comparado el riesgo relacionado con el aumento inicial de ideación y/o comportamientos suicidas tras la prescripción de un ISRS con el efecto sobre el riesgo autolesivo relacionado con la depresión a corto, medio y largo plazo.

Los rangos de **edad** en los estudios con ISRS son muy amplios, sin distinción en ocasiones entre menores pre y post-púberes. Esta distinción es importante desde el punto de vista farmacocinético y farmacodinámico. La maduración de los receptores de los neurotransmisores con la edad hace que cuanto mayores sean los niños más parecido biológico tienen a los adultos, por lo que se podría esperar una respuesta en los adolescentes más parecida a la de los adultos.

Relacionados con el diseño de los estudios.

No existe consenso en cuanto a los **instrumentos de medida** a utilizar. Por un lado, en algunos estudios se utilizan escalas no validadas en niños. Por otro, se utilizan como variable respuesta



a veces la medida categorial de mejoría derivada de la escala CGI (mejoría clínica global) y otras veces un determinado porcentaje de disminución (de entre 30 y 50%) en distintas escalas de depresión (Hamilton, Beck, Montgomery-Asberg). Esto hace los resultados de los estudios difícilmente comparables.

La respuesta a los antidepresivos tiene en general un **tamaño del efecto** de bajo a moderado (en adultos). Esto obliga a que los estudios impliquen a muchos pacientes, y poblaciones lo más homogéneas posible.

El tratamiento de la depresión implica el tratamiento agudo y el de continuación, por los efectos de la depresión sobre el desarrollo biopsicosocial del niño. Sin embargo los estudios que existen para el tratamiento de la fase aguda son muy **cordos en el tiempo**, y apenas hay estudios de continuación de tratamiento.

Relacionados con el efecto de los antidepresivos.

La respuesta de la depresión al **placebo** es alta. También lo es la respuesta de los niños al efecto placebo, al menos a corto plazo. Esto dificulta encontrar diferencias aunque las haya entre producto activo y placebo. Por otro lado, obliga a realizar estudios a medio-largo plazo donde se vea la persistencia del efecto placebo frente al efecto del fármaco. Con la misma tasa de respuesta a antidepresivos, aquellos estudios con mayor efecto placebo tienden a dar lugar a resultados negativos. Sin embargo, los estudios con depresiones más graves y también aquellos con menos lugares implicados para el reclutamiento (más homogeneidad de criterios) reportan tasas mayores de eficacia. Los estudios con fluoxetina coinciden en ser estudios de este tipo.

Existen **dificultades éticas** a la hora de tratar a niños o adolescentes con depresiones graves con placebo, dado el efecto positivo demostrado de los antidepresivos en adultos. Esto se refleja en la exclusión de casos graves o con riesgo suicida de muchos estudios, y también condiciona la respuesta al tratamiento, ya que se ha visto, al menos en adultos, que a mayor gravedad, más respuesta al tratamiento antidepresivo.

LAS AGENCIAS DE MEDICAMENTOS ANTE LA ALERTA DE SEGURIDAD DE ANTIDEPRESIVOS EN NIÑOS.

Las decisiones que las autoridades sanitarias adoptan para la incorporación de un nuevo medicamento, ampliación o restricción de sus condiciones de uso o retirada del mercado, se apoyan en los informes científicos de los Comités de Expertos creados específicamente para realizar estas tareas. En España esta responsabilidad recae en la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios⁶⁴, aunque para los medicamentos de registro centralizado o en situaciones en las que la Comisión Europea insta a ello, la evaluación la realiza la Agencia Europea del Medicamento con el fin de que se adopten medidas homogéneas en toda la Unión Europea⁶⁵. Ambas agencias reguladoras tienen su propios comités; el europeo se conoce como Comité de

Medicamentos de Uso Humano (CHMP) y los españoles son el Comité de Evaluación de Medicamentos de Uso Humano y el Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano. En el año 2001 el CHMP creó un grupo de expertos en pediatría, el PEG, que se transformó en un grupo permanente dentro del propio comité en 2004^{66,67}.

Las conclusiones obtenidas en adultos no son extrapolables a la población infantil. Las enfermedades infantiles son cualitativa y cuantitativamente diferentes a las de los adultos. Los niños presentan diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas que pueden hacerles especialmente vulnerables a determinadas reacciones adversas a medicamentos. Presentan diferencias metabólicas por lo que el tipo de interacciones farmacológicas pueden ser diferentes. Los niños están creciendo, pueden presentar reacciones adversas que afecten a su desarrollo y que no se observarían en adultos. La carencia de ensayos clínicos realizados en niños incrementa la incertidumbre del uso de un medicamento. La falta de estudios de cinética conlleva el riesgo de infra o supradosificación en algunos grupos de edad. El uso de formulaciones que no son apropiadas para los niños aumenta la probabilidad de dosificar incorrectamente y disminuye el control de calidad sobre el producto final que se administra.

Hasta julio de 2006 ningún antidepresivo tenía aprobada la indicación de depresión mayor en niños en Europa, aunque se estaba evaluando la información disponible con fluoxetina⁶⁸, que sin embargo tiene aprobada esta indicación en los Estados Unidos desde el año 2003⁶⁹. A pesar de esta situación legal de los medicamentos, extensible a toda la población y similar en el entorno de la Unión Europea, es bien conocido que tanto en el ámbito hospitalario como en el de atención primaria un porcentaje de niños superior al 40% reciben medicamentos fuera de indicación o no autorizados^{70,71}.

Los laboratorios farmacéuticos que tienen autorizados ISRS o antidepresivos relacionados con éstos, estaban llevando a cabo programas de ensayos clínicos encaminados a demostrar la eficacia de estos medicamentos en depresión mayor en niños para solicitar la aprobación de esta indicación, lo que explica que la mayoría de la información disponible sobre eficacia y seguridad procede de ensayos clínicos aleatorizados controlados que se han realizado en los últimos años y están promocionados por la industria farmacéutica y que sólo una proporción pequeña se haya hecho pública. Esta situación, que es demasiado habitual, justifica en parte que los ensayos evaluados por las autoridades sanitarias hayan sido más numerosos que los ensayos clínicos disponibles para revisar o analizar por investigadores o sociedades científicas, y ha incorporado una cierta distorsión en los debates suscitados ante las medidas adoptadas. De igual forma ha ocurrido con los estudios observacionales utilizados para evaluar la seguridad, algunos realizados a instancias de las agencias reguladoras y no todos publicados en el momento de la evaluación de la alerta.

En mayo de 2003, el Departamento de Salud del Reino Unido creó un Grupo de Expertos (MHRA) para evaluar tres posibles problemas: los comportamientos suicidas, el síndrome de reti-



rada y la dependencia asociados al uso de ISRS y antidepresivos relacionados. La posible aparición de síndrome de retirada con este grupo de medicamentos se detectó a principios de los años 90, a través de los programas de notificación espontánea (tarjeta amarilla). Esta reacción adversa ha sido incorporada a las fichas técnicas de estos medicamentos y ha sido tratada en la literatura en numerosas ocasiones, incluidos los Boletines de los Centros de Farmacovigilancia^{72,73}. A finales de los años 90 aparecen publicaciones en las que se asocian estos antidepresivos con cuadros de dependencia. Estos dos problemas fueron abordados a nivel europeo en 1998; las conclusiones se hicieron públicas en el año 2000 y en ellas se recomendaban las modificaciones necesarias para armonizar las fichas técnicas en Europa incorporando la información de las reacciones de retirada⁷⁴. Desde 1990 han sido continuas las publicaciones que asocian a estos antidepresivos con los comportamientos suicidas y también la evaluación del problema a nivel europeo y las presiones de grupos de pacientes afectados. En Noviembre de 2002, el Comité de Seguridad de Medicamentos del Reino Unido insta a que se realice un estudio epidemiológico que evalúe esta hipótesis y a que se constituya el Grupo de Expertos.

Las primeras conclusiones del MHRA se hicieron públicas en 2003 y fueron las relativas a paroxetina⁷⁵ y venlafaxina⁷⁶.

El Reino Unido solicitó un arbitraje ante la Unión Europea, comenzando el proceso el 26 de junio de 2003, para que se evaluase la relación beneficio/riesgo de paroxetina. Se solicitó a las compañías farmacéuticas que aportaran toda la información disponible de eficacia y seguridad, procedente de ensayos clínicos, estudios observacionales, notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas y de la literatura al CHMP. Las conclusiones se hicieron públicas el 22 de abril de 2004. Posteriormente la Comisión Europea instó a este Comité a que reevaluara la información a la luz de la nueva información disponible procedente de estudios epidemiológicos, evaluación que finalizó el 8 de diciembre de 2004; además solicitó que se evaluara la información relativa al resto de ISRS y de inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina^{68,77}. En la reunión celebrada entre el 19 y 22 de abril de 2005 el CHMP concluye⁷⁸:

- Que los comportamientos suicidas (intentos de suicidio e ideas de suicidio) y hostilidad (fundamentalmente agresión), comportamiento de oposición y ataques de ira, se observan con mayor frecuencia en niños y adolescentes tratados con, atomoxetina, citalopram, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, mianserina, milnacipram, mirtazapina, paroxetina, reboxetina, sertralina y venlafaxina, que en los tratados con placebo en los ensayos clínicos y recomienda la inclusión de una fuerte advertencia en toda la Unión Europea para informar a los médicos y padres de estos riesgos.
- Recomienda también que los padres y los médicos sean informados de que estos medicamentos no están aprobados en ningún país europeo para el tratamiento de la depresión mayor en niños y por lo tanto que no deben ser utilizados en niños y adolescentes más que en las indicaciones aprobadas.

- Reconoce que un médico puede en alguna ocasión tomar la decisión, basada en la necesidad clínica individual de un niño o un adolescente, de utilizar alguno de estos medicamentos para el tratamiento de la depresión o la ansiedad. En estos casos el CHMP recomienda una monitorización cuidadosa de la aparición de comportamientos suicidas, autolesiones u hostilidad, de forma particular al inicio del tratamiento.
- Recuerda encarecidamente que no se retiren estos medicamentos sin la supervisión de un médico por el riesgo de aparición de síndrome de retirada si el medicamento se retira de forma abrupta, recomendando una disminución gradual de la dosis durante varias semanas o meses.

Además el Reino Unido pidió al laboratorio titular de la autorización de Prozac® (Fluoxetina) que presentara una solicitud de ampliación de indicación, para incluir el tratamiento de los episodios depresivos mayores en niños y adolescentes. Se le requirió al CHMP que comenzara un proceso de arbitraje, debido a las dudas que existían sobre la eficacia y la seguridad de este fármaco en estas condiciones de uso⁷⁹.

La evaluación para esta indicación se ha basado fundamentalmente en los resultados de tres ensayos clínicos controlados frente a placebo de 9 a 12 semanas de duración, en los que se incluyeron 750 niños y adolescentes. También se ha revisado la información procedente de estudios clínicos y experimentales en relación con el efecto de fluoxetina sobre el crecimiento, desarrollo sexual y comportamiento suicida (ideación suicida e intento de suicidio).

Las conclusiones del CHMP han sido las siguientes:

- Fluoxetina muestra un efecto positivo en los estudios en depresión mayor en niños y adolescentes.
- Fluoxetina únicamente debe utilizarse, conjuntamente con psicoterapia, en pacientes que no responden a psicoterapia sola después de 4-6 sesiones.
- La dosis inicial es de 10 mg/día, pudiéndose incrementar a 20 mg/día después de una a dos semanas de tratamiento.
- Si no se obtiene beneficio clínico al cabo de 9 semanas, se debe reconsiderar el tratamiento.
- Se deben investigar con mayor profundidad los efectos de fluoxetina sobre el desarrollo sexual, el comportamiento emocional y la toxicidad testicular. El laboratorio titular de la autorización de comercialización (Lilly) deberá poner en marcha estudios que permitan obtener datos de seguridad de los niños en tratamiento, en particular referentes al desarrollo sexual.
- Los profesionales sanitarios y los familiares que atienden a los niños y adolescentes en tratamiento con fluoxetina deben vigilar cuidadosamente el comportamiento suicida, particularmente durante el inicio del tratamiento.

En consecuencia, pendiente de su autorización formal por la Comisión Europea, la extensión para niños y adolescentes de la **indicación de fluoxetina** en depresión mayor es la siguiente:



“Niños y adolescentes de 8 años de edad o más: Episodio depresivo mayor de moderado a severo, si la depresión no responde a terapia psicológica después de 4-6 sesiones. La medicación antidepressiva se debería ofrecer a un niño o un adulto joven con depresión moderada a severa únicamente en combinación con terapia psicológica”⁸⁰.

En España esta información ha sido difundida a los profesionales sanitarios por los cauces habituales, mediante varias notas informativas enviadas a través de la Red de Alertas, incluidas además en las páginas web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y de la Comunidad de Madrid y en el Boletín RAM del Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid.

En Estados Unidos la alerta también se ha estado evaluando desde el año 2003, cuando el Reino Unido hizo públicas sus primeras conclusiones. Se ha realizado el análisis de los acontecimientos adversos relacionados con el suicidio mediante dos abordajes diferentes y utilizando el metaanálisis de los ensayos clínicos. Por un lado se ha realizado un metaanálisis de los acontecimientos adversos graves relacionados con el suicidio recogidos por los promotores de los estudios en niños con antidepressivos y además se ha realizado un análisis muy similar, pero después de que un grupo de investigadores de la Universidad de Columbia reevaluase cada acontecimiento adverso sucedido en los ensayos clínicos para clasificarlos de nuevo como comportamientos definitivamente suicidas. Los dos abordajes encuentran una asociación estadísticamente significativa entre el uso en ensayos clínicos a corto plazo de antidepressivos en niños para la indicación de depresión mayor y los acontecimientos adversos graves relacionados con el suicidio⁸¹. Al igual que en Europa, los trabajos del comité asesor han durado varios años y sus conclusiones han generado repetidos comunicados por parte de la administración norteamericana⁸². El resultado final de dicha evaluación ha sido la incorporación al etiquetado de todos los antidepressivos de un recuadro negro de advertencia, el refuerzo de las advertencias dirigidas a los profesionales sanitarios sobre el incremento de riesgo de comportamientos y pensamientos suicidas en niños y adolescentes tratados con estos medicamentos y añadir una información adicional sobre los resultados de los estudios en pediatría. La FDA está además trabajando en una guía terapéutica dirigida a los pacientes⁸³.

En Australia^{84,85} y en Canadá⁸⁶ los procesos han sido paralelos a los llevados a cabo en la Unión Europea y en los Estados Unidos y las conclusiones son similares.

En conclusión, la práctica totalidad de los países desarrollados, ante esta alerta, han optado por medidas muy similares después de recibir los informes de sus respectivos comités de expertos. Todos coinciden en reconocer que la información actualmente disponible para evaluar la eficacia y la seguridad de estos medicamentos en niños es muy escasa y de calidad muy heterogénea y constatan la necesidad de realizar estudios robustos que deter-

minen en qué subgrupo de pacientes y qué medicamentos podrían presentar una relación beneficio/riesgo favorable en la depresión mayor.

■ RECOMENDACIONES PARA EL MANEJO DE LA DEPRESIÓN EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

■ RECOMENDACIONES GENERALES:

- La medicación debe ser prescrita sólo en casos necesarios, siempre dentro de un tratamiento integral y siempre por profesionales expertos.
- El riesgo de suicidio debe ser valorado y vigilado a lo largo de todo el tratamiento y muy especialmente al inicio del mismo y en los cambios de dosis.
- El no tratamiento puede conllevar también daños graves en el niño y el adolescente deprimido.

■ RECOMENDACIONES ESPECÍFICAS:

- El tratamiento de la depresión debe ser **integral**, abarcando la psicoterapia, la intervención psicosocial y valorando el tratamiento farmacológico de forma individualizada.
- La **psicoterapia es el tratamiento de primera elección**, siempre que sea posible.
- El **tratamiento farmacológico** en depresión moderada o grave se recomienda especialmente en los siguientes casos:
 - Cuando la intervención psicoterapéutica sola consigue una mejoría insuficiente.
 - Presencia de síntomas psicóticos
 - Alto riesgo suicida. En este caso, el paciente debe ser estrechamente vigilado en el contexto de un *ingreso hospitalario*.
 - El paciente se niega, o no es posible realizar tratamiento psicoterapéutico.

En el caso de que se pauten tratamiento farmacológico,

- La indicación debe ser realizada por el **psiquiatra**.
- El tratamiento farmacológico de primera elección es la **fluoxetina**. Se debe iniciar el tratamiento con dosis bajas e ir incrementando progresivamente. La dosis máxima que se ha utilizado en ensayos clínicos de niños y adolescentes con depresión es de 60mg/día, siendo la más frecuentemente utilizada como tratamiento de la fase aguda la de 20mg/día, incrementándola ocasionalmente a 40mg/día.



- Mientras el paciente esté en tratamiento, deberá tener un **riguroso seguimiento por el especialista de Salud Mental**, especialmente en las fases iniciales.

- Las **benzodiazepinas**, asociadas a los antidepresivos en las dos o tres primeras semanas de tratamiento, pueden paliar las posibles reacciones adversas iniciales. Esta estrategia es utilizada en adultos y podría incrementar la seguridad en el uso de ISRS en menores. Sin embargo, esta asociación no está estudiada en niños y adolescentes y hay que tener en cuenta que pueden aparecer efectos paradójicos con estos fármacos.

- **Tras la remisión** de la depresión (ausencia de síntomas y recuperación total de la capacidad funcional al menos durante ocho semanas) se deberá continuar el tratamiento farmacológico por el especialista, a la misma dosis a la que se obtuvo respuesta, al menos durante **seis meses**. Posteriormente, se reducirá progresivamente.

Otras alternativas farmacológicas:

- Diversas circunstancias pueden obligar a la consideración de otros fármacos. Entre ellas podrían señalarse:

1. Intolerancia a la fluoxetina.
2. No respuesta/respuesta insuficiente a fluoxetina al cabo de 9 semanas
3. El paciente/familia se niega a tomar éste fármaco.

En estos casos, podrían considerarse alternativas de segunda elección **sertralina** y **citalopram**, dada la existencia de hallazgos parciales positivos en adolescentes. En esta población también diversos estudios sugieren la eficacia de los tricíclicos. La dosis inicial debería ser la mitad de la utilizada en adultos, incrementándose si fuera necesario, hasta la dosis de adulto en un periodo de 2 a 4 semanas.

4. En los pacientes que tengan ya instaurado un tratamiento con otro antidepresivo distinto a fluoxetina y con una respuesta adecuada, se recomienda continuar hasta la finalización del tratamiento, manteniendo todos los controles de seguridad detallados anteriormente.

5. En caso de no respuesta al tratamiento en forma y dosis convencionales, es necesario reconsiderar el diagnóstico.

- **Se valorará ingreso hospitalario en las siguientes circunstancias:**

- 1.- Depresión grave con síntomas psicóticos.
- 2.- Depresión con riesgo de suicidio moderado-grave.
- 3.- Falta de contención familiar.
- 4.- Comorbilidad grave.

ASPECTOS ÉTICO-LEGALES EN EL USO DE ANTIDEPRESIVOS EN LA DEPRESIÓN DE NIÑOS Y ADOLESCENTES

La evolución en la legislación del medicamento que se ha ido produciendo desde los años treinta del pasado siglo ha significado un cambio en las responsabilidades legales de los distintos agentes que participan. Esto ha adquirido una relevancia muy concreta en la prescripción de los antidepresivos en menores con depresión que no estén aprobados para esta indicación en esta población (lo que ocurre con todos ellos salvo en el caso de fluoxetina) y, por tanto, la responsabilidad de la prescripción la asume el médico que la realiza.

La legislación española contempla dos ámbitos para garantizar a los pacientes sus derechos cuando se le prescribe un medicamento fuera de las condiciones en las que se aprueba: el marco legal del uso de medicamentos dentro de un ensayo clínico o el del uso compasivo^e. Ante cualquiera de estas dos situaciones el paciente o su representante legal debe ser informado adecuadamente y otorgar su consentimiento, y en ambos casos la administración sanitaria debe ser conocedora y supervisar dicha actuación⁸⁷.

En el caso concreto del uso de los antidepresivos en la depresión mayor de niños y adolescentes (excluida fluoxetina), la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en su nota informativa de 26 de abril de 2005, recuerda que *"para la utilización de medicamentos en indicaciones no autorizadas, se deben de seguir los procedimientos legalmente previstos (uso compasivo). En todo caso, se deberá informar a los padres o tutores legales de esta situación especial y obtener su consentimiento"*. Por lo tanto, la prescripción de éstos fármacos en la actual situación de no autorización debe acompañarse de un **consentimiento informado** así como de una **información sobre sus beneficios y reacciones adversas** posibles que, de aparecer, el clínico debe evaluar inmediatamente. El original del consentimiento informado debe quedar incluido en la historia clínica del paciente y la familia debe recibir un ejemplar firmado del mismo.

^e *Uso compasivo de medicamentos: Se entiende por uso compasivo de medicamentos la utilización en pacientes aislados y al margen de un ensayo clínico de medicamentos en investigación, incluidas especialidades farmacéuticas para indicaciones o condiciones de uso distintas de las autorizadas, cuando el médico bajo su exclusiva responsabilidad considere indispensable su utilización. Para utilizar un medicamento bajo las condiciones de uso compasivo se requerirá el consentimiento informado del paciente o de su representante legal, un informe clínico en el que el médico justifique la necesidad de dicho tratamiento, la conformidad del director del centro donde se vaya a aplicar el tratamiento y la autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. El médico responsable comunicará a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios los resultados del tratamiento, así como las sospechas de reacciones adversas que puedan ser debidas a éste. Artículo 28, Capítulo V, del Uso compasivo. 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.*



Así pues, en todos los casos, el paciente y su familia deben ser informados de la posibilidad de empeoramiento de la depresión y aparición de reacciones adversas tales como agresividad, nerviosismo, autoagresiones, etc... tras el inicio del tratamiento farmacológico, lo que ocurre con cualquier tratamiento antidepresivo y en cualquier rango de edad y población. Igualmente deben ser informados de las graves consecuencias del no tratamiento farmacológico (deterioro funcional, riesgo de suicidio). Deben ser advertidos de que la observación de algún efecto adverso ha de ser inmediatamente comunicada a su psiquiatra y que cualquier cambio en la dosis o administración del fármaco debe ser consultado. El paciente y su familia deben saber dónde acudir en caso de observar reacciones adversas (teléfono, horario del Servicio de Salud Mental, urgencias).

Todas las actuaciones deben quedar reflejadas en la historia clínica del paciente.

■ CONCLUSIONES

- En el momento actual, las limitaciones metodológicas de los estudios disponibles, impiden obtener conclusiones definitivas para la toma de decisiones clínicas.
- La depresión del niño y del adolescente se caracteriza por una alta respuesta al placebo.
- La psicoterapia más evaluada en estudios clínicos en niños y adolescentes con depresión leve a moderada es la TCC. Se ha mostrado superior a otras alternativas no farmacológicas en la fase aguda del tratamiento, aunque en los estudios efectuados a más largo plazo las diferencias no se han mantenido.
- La eficacia de la psicoterapia interpersonal en el tratamiento de la depresión del niño y el adolescente no está suficientemente investigada. Sin embargo, los resultados iniciales son esperanzadores.
- Fluoxetina ha demostrado eficacia en el tratamiento de la depresión moderada y grave del niño y el adolescente. No hay evidencia de eficacia referida a otros antidepresivos en ensayos clínicos controlados y aleatorizados. No existen estudios comparativos de eficacia entre los diferentes ISRS.
- La asociación del tratamiento farmacológico (fluoxetina) con la TCC puede ofrecer mejores resultados que la monoterapia con el fármaco o la TCC sola en adolescentes con depresión moderada-grave.
- Los ISRS, al igual que el resto de los antidepresivos, pueden producir al principio del tratamiento desinhibición conductual, irritabilidad y/o labilidad emocional. Hay evidencia de un incremento de ideas suicidas, autolesiones y conductas agresivas, aunque no se ha demostrado un incremento de suicidios consumados en niños y adolescentes.

- El tratamiento de la depresión en niños y adolescentes debe hacerse teniendo en cuenta de forma muy clara el tipo y gravedad de la depresión, el riesgo y beneficio de las diversas alternativas terapéuticas y el contexto en el que se realiza.
- Sería deseable que las agencias reguladoras establecieran recomendaciones claras para la realización de estudios en depresión infanto-juvenil. Hacen falta estudios que consideren el tipo y gravedad de la depresión, aspectos evolutivos, riesgo suicida, comorbilidad, tratamientos concomitantes y que las variables e instrumentos de evaluación a utilizar en los estudios sean más homogéneas.

■ AUTORES DE LA REVISIÓN

(por orden alfabético):

Rosario Acuña Aller (Pediatría Centro de Salud Martín de Vargas. Área 11 de Atención Primaria. Servicio Madrileño de Salud.)

Mónica Ausejo Segura (Subdirección General de Asistencia Farmacéutica. Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios de la Comunidad de Madrid.)

M^a de los Ángeles Cruz Martos (Subdirección General de Asistencia Farmacéutica. Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios de la Comunidad de Madrid.)

Inmaculada Fernández Esteban (Servicio de Farmacia. Área 11 de Atención Primaria. Servicio Madrileño de Salud.)

Montserrat Graell Berna (Unidad de Hospitalización Breve de Niños y Adolescentes Hospital Infantil Niño Jesús. Servicio Madrileño de Salud.)

Clara Herráez Martín de Balmaseda (Equipo de Salud Mental de Niños y Adolescentes. Servicio de Salud Mental de Torrejón de Ardoz. Servicio Madrileño de Salud.)

Carmen Ibáñez Ruiz (Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid. Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios de la Comunidad de Madrid.)

Miguel Ángel Jiménez Arriero (Servicio de Salud Mental de Arganzuela. Servicio Madrileño de Salud.)

Cristina Molins Garrido (Equipo de Salud Mental de Niños y Adolescentes. Servicio de Salud Mental de Fuenlabrada. Servicio Madrileño de Salud.)

Encarnación Mollejo Aparicio (Equipo de Salud Mental de Niños y Adolescentes. Servicio de Salud Mental de Arganda del Rey. Servicio Madrileño de Salud.)

Inmaculada Palanca Maresca (Coordinación de Programas de Salud Mental de Niños y Adolescentes. Oficina Regional de Coordinación de Salud Mental. Servicio Madrileño de Salud.)

Mara Parellada Redondo (Unidad de Hospitalización Breve de Adolescentes. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Servicio Madrileño de Salud.)

Pilar Perez Cayuela (Subdirección General de Asistencia Farmacéutica. Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios de la Comunidad de Madrid.)

María Teresa Pozas del Río (Servicio de Farmacia. Hospital Niño Jesús. Servicio Madrileño de Salud.)



BIBLIOGRAFÍA:

- Harrington R. Affective disorders . En: Rutter M & Taylor E. Child and Adolescent Psychiatry. 4ª edición. Oxford: Blackwell Publishing; 2002. p. 463-485.
- Costello EJ, Pine DS, Hammen C, March JS, Plotsky PM, Weissman MM et al. Development and natural history of mood disorders. *Biol Psychiatry* 2002; 15;52(6):529-42.
- Fleming, J.E. and D.R. Offord, Epidemiology of childhood depressive disorders: a critical review. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1990; 29(4): 571-80.
- Canals J. Trastornos depresivos. En: Gutierrez Casares y Rey Sanchez. Planificación Terapéutica de los Trastornos Psiquiátricos del niño y del adolescente. Madrid: SmithKline-Beecham; 2000.
- Escribá R, Maestre C, Amores P, Pastor A, Miralles E, Escobar F. Prevalencia de depresión en adolescentes. *Actas Esp Psiquiatr* 2005;33(5):298-302
- CIE-10. Trastornos mentales y del comportamiento. Descripciones clínicas y pautas para el diagnóstico. Madrid: Meditor; 1992.
- DSM-IV Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos mentales. Barcelona: Masson S.A.; 1995
- Yunes R, Braier M. Depresión en niños y adolescentes. Biblioteca consulta PSI infancia y adolescencia. Disponible en: <http://biblioteca.consultapsi.com/articulos/infancia/yunes-depre.htm>.
- Kovacs M, Fienberg TL, Crouse-Novak MA, Paulauskas SL, Pollock M, Finklestein R. Depressive disorders in childhood: II A longitudinal study of the risk for a subsequent major depression. *Arc Gen Psychiatry* 1984; 41: 643-649
- Keller M B, Beardslee W, Lavori P W, Wunder J, Samuelson H. Course of major depression: a randomized, controlled trial. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 1988; 40: 762-772.
- Garber J, Kriss MR, Koch M, Lindholm L. Recurrent depression in adolescents: a follow-up study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1988; 27: 49-50
- Pine DS, Cohen P, Gurley D, Brook J, Ma Y. The risk for early-adulthood anxiety and depressive disorders in adolescents with anxiety and depressive disorders. *Arc Gen Psychiatry* 1998; 55: 56-64
- Lewinsohn PM, Rohde P, Klein DN, Seeley JR. Natural course of adolescent major depressive disorder: I Continuity into young adulthood. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999; 38: 56-63
- Fombonne E, Wostear G, Cooper V, Harrington R, Rutter M. The Maudsley long-term follow-up of child and adolescent depression: I. Psychiatric outcomes in adulthood. *British Journal of Psychiatry* 2001; 179, 210-217
- Lewinsohn PM, Rhode P, Seeley JR, Klein D, Gotlib I. Natural course of Adolescent Major Depressive Disorder in a community sample: predictors of recurrence in young adults. *Am J Psychiatry* 2000; 157(10):1584-1591.
- Birmaher B., Brent DA, Koldo D, Baugher M, Bridge J, Holder D et al. Clinical outcome alter short-term psychotherapy of bipolar depression in young. *J Clin Adolesc Psychopharmacol* 2000; 10: 185-192.
- Marttunen MJ, Henrikson MM, Aro H M, Heikinen M E, Isometsa E T, Lonnqvist J K. Suicide among females adolescents: characteristics and comparison with males in the age group 13-22 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995; 34: 1297-1307
- Renouf AG, Kovacs M, Mukerji P. Relationship of depressive, conduct, and comorbid disorders and social functioning in childhood. *J Am Acad of Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36: 998-1004
- Lewinsohn PM, Roberts RE, Seeley JR, Rohde P, Gotlib I, Hops H. Adolescent psychopathology II: psychosocial risk factors for depression. *J Abnorm Psychol* 1994;103: 302-315
- Gould MS, King R, Greenwald S, Fisher P, Schwab-Stone M, Kramer R et al.. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998; 37(9): 915-23.
- King RA, Schwab-Stone M, Flisher AJ, Greenwald S, Kramer RA, Goodman SH et al. Psychosocial and risk behavior correlates of youth suicide attempts and suicidal ideation. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001; 40(7):837-46.
- Pelkonen, M. Marttunen M, Child and adolescent suicide: epidemiology, risk factors, and approaches to prevention. *Paediatr Drugs* 2003; 5(4): 243-65.
- WHO, World Health Organisation, in www.who.int/mental_health. 2002.
- Rao U, Weissman MM, Martin JA, Hammond RW. Childhood depression and risk of suicide: a preliminary report of a longitudinal study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1993; 32(1):21-7.
- Ryan ND, Puig-Antich J, Ambrosini P, Rabinovich H, Robinson D, Nelson B et al. The clinical picture of major depression in children and adolescents. *Arc Gen Psychiatry* 1987; 44(10):854-61.
- Harrington R, Bredenkamp D, Groothues C, Rutter M, Fudge H, Pickles A. Adult outcomes of childhood and adolescent depression. III. Links with suicidal behaviours. *J Child Psychol Psychiatry* 1994;35(7):1309-19.
- Gould MS, Greenberg T, Velting DM, Shaffer D. Youth suicide risk and preventive interventions: a review of the past 10 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003;42(4):386-405.
- Chambless DL, Hollon SD. Defining empirically supported therapies. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 1998; 66 (1): 7-18.
- Graham P, Jack Tizard. Lecture: Cognitive Behaviour Therapies for children: Passing Fashion or Here to Stay?. *Child and Adol Mental Health* 2005; 10 (2):57-62.
- Compton SN, March JS, Brent D, Albano AM 5th, Weersing R, Curry J. Cognitive-behavioral Psychotherapy for anxiety and depressive disorders in children and adolescents: an evidence-based medicine review. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004; 43(8):930-59.
- Reinecke MA, Ryan NE, DuBois DL. Cognitive-behavioural therapy of depression and depressive symptoms during adolescence: a review and meta-analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998;37:26-34.
- Harrington R, Whittaker J, Shoebridge P, Campbell F. Systematic review of efficacy of cognitive behavioural therapies in childhood and adolescent depressive disorder. *BMJ* 1998;316:1559-63.
- Clarke GN, Hornbrook M, Lynch F, Polen M, Gale J, O'Connor E et al. Group cognitive-behavioral treatment for depressed adolescent offspring of depressed patients in a health maintenance organization. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002;41:305-13.
- Treatment for Adolescents With Depression Study (TADS) Team. Fluoxetine, cognitive-behavioral therapy, and their combination for adolescents with depression. *JAMA* 2004;292:807-20.
- Birmaher B, Brent D, Koldo D, Baugher M, Bridge J, Holder D et al. Clinical outcome after short-term psychotherapy for adolescents with major depressive disorder. *Arc Gen Psychiatry* 2001;57: 29-36.
- Brent DA, Holder D, Koldo D, Birmaher B, Baugher M, Roth C et al. A clinical psychotherapy trial for adolescent depression comparing cognitive, family and supportive therapy. *Arc Gen Psychiatry* 1997; 54: 877-885.
- Vostanis P, Feehan C., Grattan E. Two -year outcomes of children treated for depression. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 1998; 7: 12-18.
- Clarke GN, Rohde P, Lewinsohn PM, Hops H, Seeley JR. Cognitive-behavioral treatment of adolescent depression: efficacy of acute group treatment and booster sessions. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999;38:272-9.
- Rohde P, Clarke GN, Mace DE, Jorgensen JS, Seeley JR. An efficacy/effectiveness study of cognitive-behavioral treatment for adolescents with comorbid major depression and conduct disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004;43(6):660-8.
- Mufson L, Weissman MM, Moreau D, Garfinkel R. Efficacy of interpersonal psychotherapy for depressed adolescents. *Arc Gen Psychiatry* 1999;56:573-9.
- Rosselló J, Bernal G. The efficacy of cognitive-behavioral and interpersonal treatments for depression in Puerto Rican adolescents. *J Consult Clin Psychol* 1999; 67 (5): 734-45.
- Hazell P. Depresión in child and adolescents. *Clin Evid* 2004;Jun(11):391-402.
- Anthony J. Dos tipos contrastantes de depresión adolescente y su tratamiento. *Revista de Psicoanálisis APDeBa* 1982;IV,1:6-27.
- 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. (Traducida de The Cochrane Library, 2005 Issue 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd).
- Anon. Sudden death in children treated with a tricyclic antidepressant. *Med Letter Drugs Ther* 1990;32:59.
- Werry JS, Biederman J, Thisted R, Greenhill L, Ryan N. Resoved: cardiac arrhythmias make desipramine an unacceptable choice in children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995;34:1239-45.
- Avci A, Diler RS, Kibar M, Sezgin F. Comparison of moclobemide and placebo in young adolescents with major depressive disorder. *Ann Med Sci* 1999;8:31-40.
- Simeon JG, Dinicola VF, Ferguson HB, Copping W. Adolescent depression: a placebo-controlled fluoxetine treatment study and follow-up. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1990;14(5):791-5.
- Emslie GJ, Rush AJ, Weinberg WA, Kowatch RA, Hughes CW, Carmody T et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of fluoxetine in children and adolescents with depression. *Arc Gen Psychiatry* 1997;54(11):1031-7.



Recomendaciones para la valoración y tratamiento de la depresión infanto-juvenil

50. Emslie GJ, Heiligenstein JH, Wagner KD, Hoog SL, Ernest DE, Brown E et al. Fluoxetine for acute treatment of depression in children and adolescents: a placebo-controlled, randomized clinical trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002;41:1205-15.
51. Emslie G, Heilingestein J, Hoog S, Wagner K, Findling R, McCracken J, et al. Fluoxetine treatment for prevention of relapse of depression in children and adolescents: a double-blind, placebo-controlled study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004;43(11):1397-1405
52. Keller MB, Ryan ND, Strober M, Klein RG, Kutcher SP, Birmaher B et al. Efficacy of paroxetine in the treatment of adolescent major depression: a randomized, controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001;40(7):762-72.
53. DEROXADO Study Group. Paroxetine versus clomipramine in adolescents with severe major depression: a double-blind, randomized, multicenter trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003;42(1):22-9.
54. Wagner KD, Ambrosini P, Rynn M, Wohlberg C, Yang R, Greenbaum MS et al. Efficacy of sertraline in the treatment of children and adolescents with major depressive disorder: two randomized controlled trials. *JAMA* 2003;290(8):1033-41.
55. Wagner KD, Robb AS, Findling RL, Jin J, Gutierrez MM, Heydorn WE. A randomized, placebo-controlled trial of citalopram for the treatment of major depression in children and adolescents. *Am J Psychiatry* 2004;161(6):1079-83.
56. Mandoki MW, Tapia MR, Tapia MA, Sumner GS, Parker JL. Venlafaxine in the treatment of children and adolescents with major depression. *Psychopharmacol Bull* 1997;33(1):149-54.
57. Wong I, Besag F, Santosh P, Murria M. Use of selective serotonin reuptake inhibitors in children and adolescents. *Drug Safety* 2004;27(13):991-1000.
58. Ryan N. Treatment of depression in children and adolescents. *Lancet* 2005; 366:934-940.
59. National Institute for Health and Clinical Excellence. Depression in children and young people. Identification and management in primary, community and secondary care. Clinical Guideline 28. www.nice.org.uk/CG028
60. Jureidini J, Doecke C, Mansfield P, Haby M, Menkes D. Efficacy and safety of antidepressants for children and adolescents. *BMJ* 2004; 328: 879-883
61. 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. *The Lancet* 2004; 363: 1341-45
62. 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 (8): 557-563
63. Cheung AH, Emslie GJ, Mayes TL. Review of the efficacy and safety of antidepressants in youth depression. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 2005; 46 (7): 735-754
64. 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 (B.O.E. 77 de 31 de marzo de 1999).
65. Reglamento (CEE) n° 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.
66. Medicines for Children - The European Paediatric Initiative. En <http://www.emea.eu.int/htmls/human/peg/pegfaq.htm>. (Consulta 9/9/2005)
67. Mandate, objectives and rules of procedure for the CHMP Paediatric Working Party. EMEA/CHMP/49154/04. En <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/peg/4915404en.pdf>. (Consulta 9/9/2005)
68. 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)
69. Prozac (Fluoxetine Hydrochloride) Pulvules Company: Eli Lilly and Company. Application No.: 018936/S64. Approval Date: 1/3/2003. En http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2003/18936s064_Prozac.htm. (Consulta 11/9/2005)
70. Conroy S, Choonara I, Impicciatore P, Mohn A, Arnell H, Rane A et al. Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries. *European Network for Drug Investigation in Children*. *BMJ* 2000;320:79-82.
71. Chalumeau M, Tréluyer JM, Salanave B, Assathiany R, Chéron G, Crocheton N et al. Off label and unlicensed drug use among French office based paediatricians. *Arch Dis Child* 2000;83: 502-5.
72. Anon. Fenómenos de retirada con fármacos antidepressivos. *Boletín RAM* 1995; 3(2):
73. Anon. Seguridad de los Antidepressivos. *Boletín RAM* 2003. 10(3):1-6.
74. The European Agency for Evaluation of Medicinal Products. Evaluation of Medicines for Human Use. Background to the CPMP Position Paper on Selective Serotonin Uptake Inhibitors (SSRIs) and Dependency/Withdrawal Reactions. 12 April 2000. EMEA/CPMP/2775/90. En <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pp/277599en.pdf> (Consulta 10/9/2005).
75. Message from professor G Duff, Chairman of Committee on Safety of Medicines. Safety of Seroxat (paroxetine) in children and adolescents under 18 years- contra-indication in the treatment of depressive illness. (10 June 2003). En <http://medicines.mhra.gov.uk/aboutagency/regframework/csm/csmhome.htm> (Consulta 12/9/2005).
76. Message from professor G Duff, Chairman of Committee on Safety of Medicines. Safety of venlafaxine in children and adolescents under 18 years in the treatment of depressive illness (19 September 2003). En <http://medicines.mhra.gov.uk/aboutagency/regframework/csm/csmhome.htm> (Consulta 12/9/2005).
77. 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).
78. European Medicines Agency Press office. European Medicines Agency finalises review of antidepressants in children and adolescents. EMEA/CHMP/128918/2005 corr (25 April 2005). En <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pr/12891805en.pdf> (Consulta 11/9/2004).
79. PRESS RELEASE: European Medicines Agency adopts a positive opinion for the use of Prozac in the treatment of children and adolescents suffering from depression London, 6 June 2006. Doc. Ref. EMEA/202554/2006, en <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pr/20255406en.pdf>.
80. Agencia Española del Medicamento. 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/docs/NI_2006-4.pdf
81. 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, 16 August 2004. <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/04/briefing/2004-4065b1-11-TAB09a-Mosholder-review.pdf>
82. U.S. 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).
83. 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/SSRIPHA200410.htm> (Consulta 13/9/2005).
84. 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 (Consulta 9/9/2005)
85. Australian Drug Evaluation Committee, Adverse Drug Reactions Advisory Committee. Use of SSRI antidepressants in children and adolescents updated 15 October 2004 (Replaces statement of 17 June 2004). En http://www.tga.gov.au/adr/adrac_ssri.pdf (Consulta 9/9/2005)
86. 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/sapsri_rop_gcsirs_crd_2004-02-20_e.pdf (Consulta 13/9/2005)
87. 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.

Correspondencia: Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Consejería de Sanidad y Consumo. C/ Recoletos, 1. 28001 Madrid. Tel. 91.426.90.17. Fax 91.426.91.38.

Edita: Consejería de Sanidad y Consumo. Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios

Tirada: 2.300 ejemplares.

ISSN: 1697-6274 / Depósito Legal: M-13724-2004 / **Imprime:** Pixel Creación y Producción Gráfica, S.L.



Esta versión forma parte de la Biblioteca Virtual de la **Comunidad de Madrid** y las condiciones de su distribución y difusión se encuentran amparadas por el marco legal de la misma.



www.madrid.org/publicamadrid



Comunidad de Madrid

CONSEJERIA DE SANIDAD Y CONSUMO

Dirección General de Farmacia
y Productos Sanitarios