

Fármacos antidepresivos en niños y adolescentes



Josep Toro^a y Joseph M. Rey^b

^aServicio de Psiquiatría y Psicología Infantil y Juvenil. Hospital Clínic. Universidad de Barcelona. Barcelona. España.

^bDepartamento de Medicina Psicológica. Universidad de Sydney. Servicios de Salud Mental Infanto-Juvenil. Northern Sydney Health. Sydney. Australia.

En junio de 2003, el Committee on Safety of Medicines británico dio la primera voz de alarma por el aparente aumento de conductas o pensamientos relacionados con suicidio o con lesiones autoinfligidas (*suicidality*) en niños tratados con un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS), la paroxetina¹. En diciembre del mismo año, la British Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency recomendaba cesar la prescripción a menores de 18 años de todos los antidepresivos excepto la fluoxetina^{2,3}. Posteriormente, tras mucha discusión, la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense⁴ y el American College of Neuropsychopharmacology⁵ alertaron a los clínicos acerca de la posibilidad de que las conductas suicidas se incrementaran en niños y adolescentes que tomaran ISRS, aunque no advirtieron acerca de contraindicaciones de estos psicofármacos.

En España, las autoridades sanitarias ministeriales y de algunas comunidades autónomas se han hecho eco de estas disposiciones formulando recomendaciones e incluso algunas prohibiciones más o menos matizadas^{6,7}. Por su parte, la Asociación Española de Psiquiatría Infanto-Juvenil emitió un comunicado para aclarar algunos extremos e intentar centrar el debate dentro de la indispensable sensatez, dados la alarma y el desconcierto creados no sólo en la opinión pública sino también en medios profesionales⁸.

Desde hace tiempo se ha alegado que la fluoxetina aumenta el riesgo de suicidio en adultos⁹, pero hasta la fecha nunca ha podido probarse de forma concluyente¹⁰. A pesar de que la prescripción de ISRS en niños y adolescentes ha aumentado espectacularmente en los últimos años, son muy escasas las publicaciones que denuncien el aumento de conductas suicidas en menores tratados con estos medicamentos^{11,12}. Este hecho indica que o bien el supuesto incremento de conducta suicida es un problema de muy baja incidencia, o que los médicos no lo perciben (quizá por creer que se debe a la depresión y no al medicamento), o no informan acerca de su existencia.

Conviene aclarar que «conducta suicida» no es necesariamente sinónimo de suicidio. Se trata de un término de contenido no bien definido en los estudios, que incluye desde el suicidio consumado hasta lesiones autoinfligidas (eventualmente no relacionadas con intención suicida), pasando por tentativas autolíticas e ideación suicida. Una revisión reciente, financiada por la FDA, de los cambios en la conducta suicida descritos en 24 estudios clínicos doble ciego, que han incluido a más de 4.400 menores, ha concluido que el tratamiento con ISRS duplica el riesgo de conductas y cogniciones relativas a suicidio y autolesiones en niños y adolescentes (4%), en comparación con placebo (2%). Pese a algunos problemas metodológicos (análisis *post hoc*, diferencias de método entre estudios, evaluación no uniforme

de la conducta autolítica, exclusión de menores suicidas), este efecto es real pero pequeño (2%)¹³. No se produjo ningún suicidio en los 1.717 niños y adolescentes que fueron tratados con ISRS en los estudios controlados publicados hasta abril de 2004¹⁴. Sin embargo, hay que tener en cuenta que en este tipo de estudios es habitual no aceptar a adolescentes deprimidos con ideación autolítica grave¹³.

Un estudio financiado por el National Institute of Mental Health americano ha generado resultados más detallados que otros estudios anteriores, casi todos financiados por la industria farmacéutica¹⁵. Aunque no hubo diferencias en el objetivo principal, el estudio demuestra que la fluoxetina consigue una respuesta terapéutica mayor que el placebo (un 61 frente al 35%) y que la psicoterapia cognitiva conductual (43%) en los objetivos secundarios, por ejemplo, la mejoría global. La combinación de fluoxetina y psicoterapia cognitiva conductual dio lugar a los mejores resultados (71%). La ideación suicida no aumentó en los menores tratados con fluoxetina, aunque ciertamente estos pacientes manifestaron más efectos adversos de tipo autodestructivo, por ejemplo, cortarse para aliviar la disforia, intensificar la ideación suicida sin intención autodestructiva o aumentar pensamientos o actos agresivos contra objetos o personas. La psicoterapia cognitiva conductual parece reducir estos efectos adversos en los pacientes tratados con fluoxetina¹⁵. Es decir, la psicoterapia asociada a la farmacoterapia parece ejercer un efecto protector respecto a tales manifestaciones, al margen de los efectos terapéuticos específicos de la intervención psicológica.

Los escasos estudios epidemiológicos disponibles dibujan una imagen poco clara. En primer lugar, los ISRS son medicamentos más seguros que los antidepresivos tricíclicos (2 y 14 muertes, respectivamente por 1.000.000 de prescripciones)¹⁶. En segundo lugar, la tasa de suicidio en menores comenzó a disminuir por primera vez desde finales de la década de los años noventa en la mayoría de países occidentales, tasa que había ido aumentando inexorablemente desde la Segunda Guerra Mundial¹⁷. Este descenso parece debido a muchos factores, pero algunos expertos creen que está asociado al aumento del uso de ISRS en menores. Por ejemplo, un estudio regional americano realizado con datos recogidos entre los años 1990 y 2000 ha hallado que un incremento del 1% en la prescripción de antidepresivos en adolescentes se asociaba a una reducción de 0,23 suicidios por cada 100.000 adolescentes y año ($p < 0,001$)¹⁸. Esta tendencia no se ha observado con antidepresivos tricíclicos. Otro estudio más detallado ha confirmado estos resultados¹⁹. En tercer lugar, investigaciones en las que se examinan víctimas de suicidios han hallado que los ISRS habían sido consumidos en menos casos de los que había esperado^{20,21}.

Desde hace mucho tiempo los psiquiatras saben que algunos pacientes depresivos experimentan un incremento de conductas suicidas y, por tanto, de tentativas de suicidio al iniciar el tratamiento con cualquier antidepresivo. No puede olvidarse que la ideación suicida es muy frecuente en el trastorno depresivo y que los antidepresivos tienen un efecto desinhibidor, por lo que pueden reactivar la conducta

Correspondencia: Dr. J. Toro.
Servicio de Psiquiatría y Psicología Infantil. Hospital Clínic.
Villarroel, 170. 08036 Barcelona. España.
Correo electrónico: jtoro@clinic.ub.es

Recibido el 28-2-2005; aceptado para su publicación el 19-4-2005.

suicida hasta ese momento bajo el «control» de la inhibición depresiva²². Así pues, los ISRS pueden aumentar la conducta autodestructiva en un pequeño porcentaje de menores, lo que no es posible ignorar. Pero ello no significa necesariamente que aumente el número de suicidios. Por el contrario, el tratamiento con antidepresivos parece reducir el riesgo de suicidio a largo plazo²³. Es posible que suicidio y conducta autodestructiva, aunque relacionados entre sí, entrañen mecanismos distintos. Así, en algunos niños y adolescentes los ISRS pueden producir inquietud, irritabilidad, agitación y disforia, es decir, lo que se conoce como «activación» o hipomanía. Y los pacientes que presentan activación manifiestan conductas e ideas afines al suicidio 7 veces más a menudo que los que no la tienen¹². Esta asociación subraya la necesidad de que el clínico observe y trate los efectos secundarios, que aumentan con las dosis²⁴.

La confusión reinante sobre este tema se ha visto aumentada por dos razones poderosas. Por un lado, son lógicas las dudas acerca de la eficacia terapéutica de los antidepresivos, dados los elevados porcentajes de respuesta terapéutica que se consiguen mediante placebo (entre el 24 y el 59%) en los estudios controlados. Este hecho, sin explicación suficiente hasta la fecha, hace que los análisis de coste-beneficio de los ISRS en menores depresivos obtengan resultados poco halagüeños, a excepción de la fluoxetina²⁵. Por otro lado, la denuncia de que ciertas empresas farmacéuticas no habían publicado datos de investigaciones cuyos resultados eran desfavorables para sus productos ha echado más leña al fuego de la polémica.

Todo ello conduce a una praxis médica que ha de ser prudente, cautelosa e informada. La conveniencia de administrar un ISRS a un menor depresivo, por lo menos en depresiones graves, no debiera despertar demasiadas dudas. El registro y control inmediato y mantenido de *todos* los efectos secundarios durante las primeras semanas de tratamiento es obligado –lo ha debido ser siempre– para todo clínico que prescribe un psicofármaco. Las visitas, pues, han de ser regulares. Asimismo, dada la eficacia de la intervención psicoterápica, ésta debe instaurarse de inmediato, con tratamiento farmacológico o sin él. Pero si se ha prescrito tratamiento farmacológico, el psicoterapeuta debe conocer, supervisar y controlar los posibles efectos secundarios del fármaco. Los pacientes, especialmente adolescentes, y sus familiares deben estar informados de esos posibles efectos adversos. La American Academy of Child and Adolescent Psychiatry ha dado a conocer unas normas para los padres que resultan altamente recomendables²⁶.

El temor a prescribir un ISRS no debe llevar a prescribir de nuevo tricíclicos. Estos son más tóxicos y menos eficaces en menores. El suicidio es el resultado de agentes muy complejos que incluye factores individuales, familiares y sociales, así como depresiones y otros trastornos psiquiátricos. Culpar a los ISRS es fácil, pero probablemente incorrecto. Conocer mejor los fármacos antidepresivos debe ser un acicate para mejorar nuestra práctica clínica, pero no para abandonarlos cuando pueden ser eficaces.

El Ministerio de Sanidad y Consumo, haciéndose eco de notas informativas de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, ha difundido un comunicado sobre el uso de ISRS y otros antidepresivos en niños y adolescentes. En él se indica el incremento relativo de conductas suicidas y hostilidad en tales casos, se recuerda que sólo debe utilizarse esos fármacos en las indicaciones específicamente autorizadas, que, en el caso de prescribirse, debe procederse a un estrecho seguimiento ante la posible aparición de esos efectos indeseables, que los tratamientos en curso no deben interrumpirse sin control médico, que no está suficientemente demostrada la eficacia antidepresiva de estos medicamentos en menores y que su utilización debe ir precedida del correspondiente consentimiento informado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Committee on Safety of Medicines. Selective serotonin reuptake inhibitors (ISRS): overview of regulatory status and CSM advice relating to major depressive disorder (MDD) in children and adolescents including a summary of available safety and efficacy data, 2003 [consultado 17/03/2004]. Disponible en: medicines.mhra.gov.uk/ourwork/monitorsafequalmed/safetymessages/ssrioverviewclinicaltrialdata_101203.htm
2. Duff G. Selective serotonin reuptake inhibitors: use in children and adolescents with major depressive disorder, 2003 [consultado 19/09/2003]. Disponible en: http://medicines.mhra.gov.uk/ourwork/monitorsafequalmed/safetymessages/cemssri_101203.pdf
3. MHRA. Interim report of the committee on safety of medicines' expert working group on selective reuptake inhibitors, 2003 [consultado 19/09/2003]. Disponible en: <http://www.mca.gov.uk/ourwork/monitorsafequalmed/safetymessages/ssriewginterimreportfinal.pdf>
4. Laughren TP. Background comments for February 2, 2004 meeting of Psychopharmacological Drugs Advisory Committee (PDAC) and Pediatric Subcommittee of the Anti-Infective Drugs Advisory Committee (Peds AC), 2004 [consultado 2/02/2004]. Disponible en: http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/04/briefing/4006B1_03_Background%20Memo%2001-05-04.htm
5. ACNP. Executive summary: preliminary report of the task force on SSRIs and suicide behaviour in youth, 2004 [consultado 11/02/2004]. Disponible en: http://www.acnp.org/exec_summary.pdf
6. AEMPS. Uso de medicamentos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina en el tratamiento de trastornos depresivos en niños y adolescentes. Nota informativa, 2004 [consultado 29/06/2004]. Disponible en: http://www.aged.es/documentos/notasPrensa/csmh/2004/cont_serotonina.html
7. Antidepressius ISRS en nens i risc d'ideació suicida. Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya. 2004;2:13-5.
8. AEPIJ. Comunicado oficial sobre el tratamiento con antidepresivos de los niños y adolescentes que sufren depresión. Rev Psiquiatr Inf Juv. 2004; 21:147-8.
9. Teicher MH, Glod C, Cole JO. Emergence of intense suicidal preoccupation during fluoxetine treatment. Am J Psychiatry. 1990;147:207-10.
10. Cipriani A, Barbui C, Geddes JR. Suicide, depression, and antidepressants. BMJ. 2005;330:373-4.
11. King RA, Riddle MA, Chappell PB, Hardin MT, Anderson GM, Lombroso P, et al. Emergence of self-destructive phenomena in children and adolescents during fluoxetine treatment. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 1991;30:179-86.
12. Vorstman J, Lahuus B, Buitelaar JK. SSRIs associated with behavioral activation and suicidal ideation. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2001;40:1364-5.
13. Hammad T. Results of the analysis of suicidality in pediatric trials of newer antidepressants. En: Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research. Joint Meeting of the CDER Psychopharmacologic Drugs Advisory Committee and the FDA Pediatric Advisory Committee, 2004 September 13; p. 152-200 [consultado 6/01/2005]. Disponible en: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/04/transcripts/2004-4065T1.pdf> y <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/04/slides/2004-4065S1.htm>
14. Brent DA, Birmaher B. British warnings on SSRIs questioned. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2004;43:379-80.
15. TADS. Treatment for Adolescents with Depression Study Team. Fluoxetine, cognitive-behavioral therapy, and their combination for adolescents with depression. JAMA. 2004;292:807-20.
16. Cheeta S, Schifano F, Oyefeso A, Webb L, Ghodse H. Antidepressant-related death and antidepressant prescriptions in England and Wales, 1998-2000. Brit J Psychiatry. 2004;164:41-7.
17. 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;42:386-405.
18. Olsson M, Shaffer D, Marcus SC, Greenberg T. Relationship between antidepressant medication treatment and suicide in adolescents. Arch Gen Psychiatry. 2003;60:978-82.
19. Gibbons RD, Hur K, Bhaumik DK, Mann JJ. The relationship between antidepressant medication use and rate of suicide. Arch Gen Psychiatry. 2005;62:165-72.
20. Isacson G, Holmgren P, Ahlner J. Do SSRIs induce suicide? A controlled study of Swedish suicides 1992-2000. Europ Neuropsychopharmacol. 2004;14 Suppl 2:145.
21. Moskos M, Olson L, Frazier S, Keller T, Gray D. Utah Adolescent Suicide Psychological Autopsy Study. Suicide and Life Threatening Behavior. En prensa. 2005.
22. Nutt D. Death and dependence: current controversies over the selective serotonin reuptake inhibitors. J Psychopharmacol. 2003;17:355-61.
23. Yerevanian BI, Koek RJ, Feusner JD, Hwang S, Mintz J. Antidepressants and suicidal behaviour in unipolar depression. Acta Psychiatr Scand. 2004;110:452-8.
24. Leonard HL, March J, Rickler KC, Allen AJ. Pharmacology of the selective serotonin reuptake inhibitors in children and adolescents. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 1997;36:725-36.
25. Whittington CJ, Kendall T, Fonagy P, Cottrell D, Cotgrove A, Boddington E. Selective serotonin reuptake inhibitors in childhood depression: systematic review of published versus unpublished data. Lancet. 2004;363:1341-5.
26. Fassler D. Children and SSRI antidepressants: Information for parents, 2004 [consultado 5/10/2004]. Disponible en: <http://www.aacap.org/Announcements/ssri/Fassler.htm>