

COMENTARIOS

¿Deben prescribirse los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina en los niños con trastorno depresivo mayor y trastornos de ansiedad?

En enero de 2003, la US Food and Drug Administration (FDA) aprobó el uso de la fluoxetina para el tratamiento del trastorno depresivo mayor (TDM) y del trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) en los niños de 7 a 18 años¹. Con respecto al TDM, la decisión se basó en dos ensayos clínicos controlados con placebo^{2,3}. En dicho momento no se suscitaron temores importantes a ese respecto, pero a partir de junio de 2003 surgieron cada vez más dudas sobre la eficacia e inocuidad de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) en los jóvenes, cuando la UK Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) recibió datos de ensayos pediátricos sobre la paroxetina, realizados por GlaxoSmithKline. Posteriormente, tanto la FDA como la MHRA reanalizaron los datos de eficacia e inocuidad, publicados o sin publicar, obtenidos en ensayos con ISRS en personas jóvenes^{4,5}. Presentamos aquí los hallazgos relevantes a este respecto.

Al revisar los datos disponibles por grupos de edades sobre los ISRS en el tratamiento de los sujetos jóvenes con TDM, donde se utilizó la escala Children's Depression Rating Scale-Revised (CDRS-R) como parámetro principal para medir la depresión, se puso de manifiesto que todos los resultados en preadolescentes (es decir, en niños) eran negativos (tabla 1). Los análisis por grupos de edades sobre 7 ensayos con ISRS/venlafaxina en los síntomas depresivos no tenían la potencia estadística suficiente o no partían de las valoraciones iniciales para estudiar la evolución; sin embargo, no había pruebas siquiera de una tendencia que favoreciese el uso de cualquier ISRS o venlafaxina sobre el placebo en niños con TDM (tabla 1). De hecho, dos de estos análisis sobre los resultados de la medicación antidepresiva en niños fueron favorables al placebo, y los resultados de un análisis eran casi significativos ($p = 0,052$) a favor del placebo (tabla 1). Por lo tanto, sería razonable concluir que en este momento no existen pruebas científicas de que los tratamientos con ISRS y venlafaxina sean objetivamente beneficiosos para el tratamiento de los síntomas de TDM en los jóvenes preadolescentes.

Los resultados de los ensayos clínicos con ISRS en adolescentes son dispares, pero claramente más positivos, aunque en los reanálisis de FDA y MHRA por grupos de edades los resultados globales de los ensayos en adolescentes basados en los cambios en el parámetro primario de la depresión (CDRS-R) fueron marginales^{4,6} (tabla 1). Sin embargo, los resultados de análisis secundarios^{7,8}, los hallazgos combinados de ensayos con sertralina⁹, el ensayo con venlafaxina¹⁰ y los ensayos con

fluoxetina^{2,3,11} sugieren que, por término medio, existe un discreto grado de eficacia al utilizar los ISRS y la venlafaxina en los adolescentes con TDM.

A una conclusión muy similar por grupos de edades llegaron Hazell et al¹² en su revisión de Cochrane sobre la eficacia de los antidepresivos tricíclicos (ADT) para el tratamiento de la depresión en niños y adolescentes. Estos autores señalan: "Los datos sugieren que los antidepresivos tricíclicos no son útiles para tratar la depresión en los niños prepúberes. Existen datos marginales que apoyan su uso para el tratamiento de la depresión en los adolescentes, aunque es probable que la cuantía de su efecto sea, en el mejor de los casos, moderada". En el metaanálisis de Cochrane, la cuantía del efecto de los ADT en los niños fue de 0,15, y de 0,47 en los adolescentes. La cuantía del efecto de los ISRS, por grupos de edades, según los datos obtenidos con el CDRS-R y que se presentan en la tabla 1 (no se incluyen los datos de la fluoxetina, que se habían registrado únicamente como cambios de porcentaje) fue similar: 0,04 en los niños y 0,42 en los adolescentes.

En numerosas investigaciones sobre la eficacia del tratamiento en psiquiatría infantil se ha utilizado la prueba Clinical Global Impression-Improvement Scale¹³ (CGI-I) como parámetro primario de la evolución^{11,14}. Así, las puntuaciones CGI-I se han aplicado a los resultados en el trastorno obsesivo-compulsivo^{15,16} (TOC), la ansiedad social^{17,18}, la ansiedad de separación¹⁹ y la depresión^{7,11,14}. Las puntuaciones CGI-I dadas a ciegas por los clínicos tienen una base funcional y no son específicas de los síntomas, pero aportan una orientación general muy útil para juzgar la eficacia del tratamiento. Sin embargo, de los 7 ensayos con antidepresivos (enumerados en la tabla 1) que reúnen los hallazgos por grupos de edades, sólo en 2^{6,8} se informó sobre los resultados de CGI-I específicamente para los niños, y ambos fueron negativos.

En los ensayos clínicos controlados con placebo publicados sobre la administración de ISRS a jóvenes con TOC^{15,16}, trastorno de ansiedad social^{17,18} y trastornos de ansiedad mixtos¹⁹⁻²¹, se ha observado generalmente una superioridad del fármaco sobre el placebo. En los estudios con ISRS para el TOC en jóvenes se ha utilizado sistemáticamente un parámetro primario específico de los síntomas: Children's Yale Brown Obsessive-Compulsive Scale¹⁵. En los jóvenes tratados por trastornos de ansiedad no se ha empleado de un modo sistemático un determinado parámetro específico para medir la evolución de los síntomas¹⁷⁻²¹.

Safer DJ. ¿Deben prescribirse los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina en los niños con trastorno depresivo mayor y trastornos de ansiedad?

TABLA 1. Eficacia de los ISRS y la venlafaxina sobre los síntomas del trastorno depresivo mayor en niños y adolescentes

Investigadores	Fármaco y dosis	Diagnóstico (TDM) Duración	Grado de mejoría ^a (CDRS-R)	Parámetro de valoración ^b		Significancia
				Niños	Adolescentes	
MHRA ⁵ (2003); Wagner et al ⁹	SSRIs (media aprox. 131 mg)	10 sem.	Descenso desde el valor basal	-27,0 ISRS (n = aprox. 47); -24,8 placebo (n = aprox. 44) ^c	-24,6 ISRS (n = 46); -19,5 placebo (n = aprox. 46)	p = 0,504 p = 0,084
MHRA ⁵ (2003); Wagner et al ⁹ (2003)	SSRIs (media aprox. 131 mg)	10 sem.	Descenso desde el valor basal	-30,4 ISRS (n = aprox. 46); -27,9 placebo (n = aprox. 44) ^c	-27,2 ISRS (n = aprox. 46); -23,3 placebo (n = aprox. 45)	p = 0,473 p = 0,227
Shen ^d (2003); Emslie et al ² (1997)	Fluoxetina (20 mg)	8 sem.	30% descenso desde el valor basal	15/24 ISRS; 9/23 placebo	13/24 ISRS; 6/23 placebo	p = 0,148 p = 0,075
Shen ^d (2003); Emslie et al ³ (2002)	Fluoxetina (20 mg)	9 sem.	30% descenso desde el valor basal	42/61 ISRS; 30/55 placebo	29/48 ISRS; 24/46 placebo	p = 0,128 p = 0,533
Carpenter et al ⁶ (2005)	Paroxetina (10-50 mg)	8 sem.	Descenso desde el valor basal	-19,0 ISRS (n = 49); -24,2 placebo (n = 47)	-25,0 ISRS (n = 52); -22,0 placebo (n = 53)	p = 0,052 ^d p = 0,280
Wagner et al ³¹	Escitalopram (10-20 mg)	8 sem.	Descenso desde el valor basal	-24,0 ISRS (n = 52); -23,5 placebo (n = 52)	-20,1 ISRS (n = 77); -17,5 placebo (n = 80)	p = 0,87 p = 0,233
Emslie et al ¹⁰ (2004)	Venlafaxina (dosis flexibles)	8 sem.	Descenso desde el valor basal	-22,7 fármaco (n = aprox. 68); -24,0 placebo (n = aprox. 69) ^e	-24,4 fármaco (n = aprox. 98); -19,9 placebo (n = aprox. 99)	p = 0,53 ^d p = 0,022

^aLas puntuaciones basales CDRS-R para el placebo y el fármaco activo no difirieron en cada análisis en más de un 3% (límites 0,4%-3,2%, mediana 2%). Las puntuaciones basales medias CDRS-R entre los estudios no agrupados por edad fueron entre 54,9 y 65,5^{2,10,11,12}.

^bGrado medio de mejoría o tasa, si es aplicable.

^cLa estimación aprox. refleja un punto medio en el número total entre el placebo y los ISRS en cada categoría identificada, al no disponer de información específica.

n = número de sujetos.

A diferencia de los hallazgos obtenidos con los ISRS en los jóvenes con sintomatología depresiva, ninguno de los análisis sobre el tratamiento con ISRS en jóvenes con TOC o trastornos de ansiedad reveló que existieran diferencias significativas o sugerentes por grupos de edades^{16,17,19-24}. De hecho, en diversos estudios, los niños con TOC o trastornos de ansiedad presentaban unas puntuaciones de evolución en el tratamiento con ISRS que eran ligeramente superiores a las observadas en los adolescentes^{16,23,24}.

Dado que aproximadamente el 30%-40% de los jóvenes con TDM presentan además un trastorno de ansiedad^{7,9,11}, es muy posible que el tratamiento con ISRS pueda ejercer una influencia mensurable sobre la evolución en los jóvenes deprimidos, al influir sobre la sintomatología de la ansiedad. En el reanálisis de la FDA^{4(p. 12)} sobre el ensayo inicial con fluoxetina en los jóvenes (7-17 años) con TDM², el subgrupo mixto con ansiedad-depresión presentó una evolución favorable significativa (p = 0,008), lo cual no ocurrió en los jóvenes con TDM sin ansiedad (p = 0,278). Sólo se halló otro análisis de subgrupos de esta clase, con un resultado dicotómico similar²⁵.

En los estudios globales sobre los resultados de la medicación, para valorar la utilidad de un fármaco es necesario sopesar la eficacia en contraposición a los efectos secundarios (ES) del tratamiento, es decir, su proporción entre beneficios y riesgos. En los ensayos clínicos publicados sobre los ISRS, controlados con placebo y agrupados por edades, los preadolescentes presentaron unas tasas de activación-agitación 3 veces mayores que los adolescentes, y unas tasas de abandono del ensayo aproximadamente 2 veces mayores, a causa de los ES²⁶. Estos mayores riesgos de ES de los ISRS en los niños ocurrieron en toda la gama de diagnósticos psiquiátricos^{26,27} y se han descrito como de tipo maníaco²⁸ y de desinhibición²⁹. En los análisis de la FDA sin agrupamiento por edades, Hammad^{27(p. 96-8)} presentó datos indicativos de que, en los ensayos clínicos, los jóvenes con TDM tratados mediante ISRS o venlafaxina tenían 3 veces más probabilidades de presentar agitación u hostilidad que quienes recibían un placebo. El autor señaló además que los jóvenes con agitación u hostilidad documentadas, antes de los estudios o durante los mismos, tenían 6,6 veces más probabilidades de experimentar tendencias suicidas con el tratamiento^{27(diapositiva 98)}. Tales hallazgos sobre los ES de los ISRS han suscitado preocupación³⁰.

En resumen, los datos disponibles obtenidos en ensayos a corto plazo, controlados con placebo, indican sistemáticamente que los ISRS y la venlafaxina no han evidenciado una reducción significativa de los síntomas depresivos, superior al placebo, en los preadolescentes con TDM. Además, los ISRS se asocian con un mayor grado de ES en los niños que en los adolescentes. Sin embargo, hay unos claros indicios, especialmente en los trabajos publicados, de que los niños (y los adolescentes) con TOC y trastornos de ansiedad tienen más probabilidades de obtener beneficio con los ISRS que con el placebo.

Dado el agrupamiento por edades en la respuesta de los síntomas y dadas las diferencias en los ES, es importante obtener datos adicionales sobre los ISRS en los niños mediante nuevas investigaciones o el conocimiento de las que todavía no se han publicado, para determinar si prestan apoyo a las presentes conclusiones. Sin em-

bargo, a partir de los datos disponibles no se recomienda la prescripción de ISRS para los niños con sintomatología depresiva mayor. Además, si se utilizan para tratar a los preadolescentes ante cualquier indicación, debe adoptarse una gran cautela en vista de su mayor riesgo de ES. Finalmente, es conveniente realizar nuevas investigaciones sobre el impacto de los ISRS en los niños con síntomas coincidentes de ansiedad y depresión.

AGRADECIMIENTOS

Le agradezco a Julie Magno Zito, PhD (Universidad de Maryland, Escuela de Farmacia), sus excelentes consejos, que mejoraron la estructura de este artículo.

DANIEL J. SAFER, MD

Johns Hopkins University School of Medicine, Departments of Psychiatry and Pediatrics, Baltimore, Maryland, Estados Unidos.

BIBLIOGRAFÍA

1. US Food and Drug Administration. FDA approves Prozac for pediatric use to treat depression and OCD. January 3, 2003. FDA talk paper TO3-01 [consultado 29/3/2005]. Disponible en: www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/2003/ANS01187.html
2. Emslie GJ, Rush AJ, Weinberg WA, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of fluoxetine in children and adolescents with depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1997;54:1031-7.
3. Emslie GJ, Heiligenstein JH, Wagner KD, et al. Fluoxetine for acute treatment of depression in children and adolescents: a placebo-controlled, randomized clinical trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2002;41:1205-15.
4. Shen Y; Center for Drug Evaluation and Research. Statistical reviews: application No. 18-936/SE5-064. 2003;10, 23 [consultado 4/4/2005]. Disponible en: www.fda.gov/cder/foi/nda/2003/18936S064_Prozac%20Pulvules_statr.pdf
5. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs): overview of regulatory status and CSM advice relating to major depressive disorder (MDD) in children and adolescents – summary of clinical trials. 2003 [consultado 16/7/2005]. Disponible en: www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/drugsafetymessage/con019472.pdf
6. Carpenter DJ, Lipschitz A, Fong R, Krulewicz S, Wilkinson C, Davies J. Is it appropriate to combine data from children and adolescents in pediatric MDD clinical trials? Cartel presentado en: New Clinical Drug Evaluation Unit annual meeting; Boca Raton, FL; June 8, 2005.
7. Keller MB, Ryan ND, Strober M, et al. Efficacy of paroxetine in the treatment of adolescent major depression: a randomized, controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2001;40:762-72.
8. Wagner KD, Jonas J, Findling RL, Ventura D, Saikali K. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of escitalopram in the treatment of pediatric depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006;45:280-8.
9. Wagner KD, Ambrosini P, Rynn M, et al. Efficacy of sertraline in the treatment of children and adolescents with major depressive disorder. *JAMA*. 2003;290:1033-41.
10. Emslie GJ, Findling R, Yeung P, Kunz N. Venlafaxine XR in pediatric patients with major depressive disorder. Cartel presentado en: the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry annual meeting; Washington, DC; October 23, 2004.
11. March J, Silva S, Petrycki S, et al. Fluoxetine, cognitive-behavioral therapy, and their combination for adolescents with depression: Treatment for Adolescents With Depression Study (TADS) randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;292:807-20.
12. Hazell P, O'Connell D, Heathcote D, Henry D. Tricyclic drugs for depression in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(2):CD002317.
13. Guy W. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. 2.^a ed. Washington, DC; US Government Printing Office; 1976. DHEW Publication No. 76-388.
14. Simeon JG, Dincola VF, Ferguson HB, Coping W. Adolescent depression: a placebo-controlled fluoxetine study and followup. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1990;14:791-5.
15. Geller DA, Biederman J, Stewart ES, et al. Which SSRI? A meta-analysis of pharmacotherapy trials in pediatric obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*. 2003;160:1919-28.
16. Geller DA, Wagner KD, Emslie G, et al. Paroxetine treatment in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder: a randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2004;43:1387-96.
17. Wagner KD, Berard R, Stein MB, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of paroxetine in children and adolescents with social anxiety disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2004;61:1153-62.
18. Mancini C, Van Ameringen M, Bennett M, Patterson B, Watson C. Emerging treatments for child and adolescent social phobia: a review. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2005;15:589-607.
19. Fluvoxamine for the treatment of anxiety disorders in children and adolescents. The Research Unit on Pediatric Psychopharmacology Anxiety Study Group. *N Engl J Med*. 2001;344:1279-85.
20. Birmaher B, Axelson DA, Monk K, et al. Fluoxetine for the treatment of childhood anxiety disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2003;42:415-23.
21. Rynn MA, Siqueland L, Rickels K. Placebo-controlled trial of sertraline in the treatment of children with generalized anxiety disorder. *Am J Psychiatry*. 2001;158:2008-14.
22. Geller DA, Biederman J, Reed ED, Spenser T, Wilens TE. Similarities in response to fluoxetine in the treatment of children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1995;34:36-44.
23. Riddle MA, Reeve EA, Yaryura-Tobias JA, et al. Fluvoxamine for children and adolescents with obsessive-compulsive disorder: a randomized, controlled multicenter trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2001;40:222-9.
24. Cook EH, Wagner KD, March JS, et al. Long-term sertraline treatment of children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2001;40:1175-81.
25. Hughes CW, Preskorn SH, Weller E, Weller R, Hassanein R, Tucker S. The effect of concomitant disorders in childhood depression predicting treatment response. *Psychopharmacol Bull*. 1990;26:235-8.
26. Safer DJ, Zito JM. Treatment-emergent adverse events from selective serotonin reuptake inhibitors by age group: children versus adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2006;16:159-69.
27. Hammad T. Results of the analysis of suicidality in pediatric trials of newer antidepressants. Presentado en: the joint meeting of the CDR Psychopharmacologic Advisory Committee and the Food and Drug Administration Pediatric Advisory Committee. Bethesda, MD; September 13-14, 2004 [consultado 1/8/2005]. Disponible en: www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/04/slides/2004-4065S1.htm#mandwww.fda.gov/ohrms/dockets/ac/04/briefing/2004-4065b1-10-TAB08-Hammads-Review.pdf
28. Martín A, Young C, Leckman JF, Mukonoweshuro C, Rosenheck R, Leslie D. Age effects on antidepressant-induced manic conversion. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2004;158:773-80.
29. Carlson GA, Mick E. Drug-induced disinhibition in psychiatrically hospitalized children. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2003;13:153-63.
30. Rey JM, Dudley MJ. Depressed youth, suicidality and antidepressants. *Med J Aust*. 2005;182:378-9.
31. Wagner KD, Jonas J, Findling RL, Ventura D, Saikali K. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of escitalopram in the treatment of pediatric depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006;45:280-8.