

PM Ruiz-Lázaro

Trastornos depresivos en la infancia y la adolescencia

Psiquiatra Infanto-Juvenil. Coordinador Unidad de Salud Mental Infanto-Juvenil Teruel. Diputación General de Aragón. Teruel.

Depressive disorders in childhood and adolescence

Correspondencia:

Pedro Manuel Ruiz Lázaro
c/ Luis Vives 8, 3ªA.
50.006.ZARAGOZA.
pmruiz@aragob.es/pruizl@intersep.org.

RESUMEN

Este artículo pretende revisar con criterio las pruebas aportadas por la investigación y la práctica clínica habitual sobre la depresión en los niños y adolescentes.

PALABRAS CLAVE

Depresión, niño, adolescente, tratamiento, antidepresivo.

ABSTRACT

This article critically reviews the current research evidence and common clinical practice on the depression in children and adolescents.

KEY WORDS

Depression, child, adolescent, treatment, antidepressant.

INTRODUCCIÓN

La paidopsiquiatría ha ido arrastrando un notable retraso en el estudio y definición de los trastornos afectivos en la infancia y la adolescencia¹. Hasta hace poco tiempo la depresión era un área desdeñada en Psiquiatría infantil².

La situación afortunadamente ha cambiado y la investigación sobre la depresión ha ido aportando datos cruciales en los últimos años³.

EPIDEMIOLOGÍA

La depresión entre los niños y adolescentes es común pero frecuentemente no se reconoce. Afecta al 2% de los niños prepuberales y un 5-8% de los adolescentes⁴.

La depresión es una causa frecuente de morbilidad y mortalidad entre los niños y adolescentes⁵. Es uno de los trastornos psiquiátricos más frecuentes en la adolescencia y uno de los que más consecuencias acarrea: morbilidad psiquiátrica, abuso de sustancias, fracaso académico y social, embarazos no deseados y lo más grave altas tasas de parasuicidio y suicidio consumado⁶.

En la edad escolar la depresión se distribuye igualmente en niños que en niñas, o es incluso más frecuente entre los varones. En los adolescentes la proporción se duplica en el sexo femenino, paralelamente a lo que ocurre en adultos⁷. Habitualmente en la pubertad media se produce un incremento de las tasas de depresión en las mujeres. Se ha relacionado a los factores genéticos que influyen en el riesgo de depresión y a los acontecimientos vitales negativos como los productores de mayores tasas de depresión en las chicas adolescentes, al interactuar con el estado puberal y el género⁷. Hay pruebas de

que las chicas tienen más factores de riesgo para la depresión que los chicos: refieren más acontecimientos vitales interpersonales, tienden a responder con un estilo cognitivo rumiativo y entran tempranamente en la pubertad con los cambios biológicos, hormonales y psicosociales acompañantes⁸.

PATOGÉNESIS, FACTORES DE RIESGO

La vulnerabilidad hacia la depresión comprende una compleja interacción entre factores biopsicosociales, ambientales e intraindividuales que pueden contribuir a la disfunción en la regulación afectiva⁸.

La depresión en la adolescencia se asocia con un estilo atribucional negativo, mayor fatalismo, mayor pesimismo, baja autoestima, un mayor afrontamiento pasivo, un bajo soporte social y mayor estrés⁹.

En niños y adolescentes con alto riesgo de desarrollar un trastorno depresivo se pueden encontrar alteraciones biológicas: así la respuesta a la estimulación de la secreción de la hormona de crecimiento (GH) con GHRH puede representar un marcador de rasgo en niños y adolescentes¹⁰.

Las relaciones entre depresión y tabaquismo no están del todo claras. Un reciente artículo encuentra que el uso frecuente de cigarrillos es un poderoso determinante del desarrollo de síntomas depresivos¹¹.

CLÍNICA

Empíricamente parece demostrado que la sintomatología depresiva en los niños cuenta con mayor transitoriedad que la de los adultos¹. Hay pruebas de la existencia de varios subtipos de depresión en niños y adolescentes como en los adultos: psicótica, endógena, melancólica, bipolar. La presencia de síntomas de depresión atípica entre niños y adolescentes se encuentra en un 15,5% de jóvenes deprimidos¹².

En una amplia muestra representativa de adolescentes holandeses de 12 a 18 años una percepción negativa de la familia tiene una estrecha y significativa relación con síntomas depresivos y conducta antisocial; la relación entre la percepción negativa de los pares y los síntomas depresivos es más estrecha que la relación entre las percepciones negativas de la escuela y los síntomas depresivos¹³.

EVOLUCIÓN, CURSO Y PRONÓSTICO

Los estudios longitudinales de seguimiento de adolescentes con depresión han documentado altas tasas de recurrencia, de progresión a la cronicidad y de continuidad en la edad adulta con un trastorno afectivo⁶. Bajos

niveles de excesiva dependencia, expresividad emocional, un único episodio de trastorno depresivo en la adolescencia, baja proporción de familiares con trastorno depresivo recurrente, bajos niveles de síntomas de trastorno de inestabilidad emocional de la personalidad (límite) y de trastorno antisocial y un estilo atribucional positivo (en los varones sólo) son predictores independientes de que los adolescentes con trastorno depresivo pueden permanecer libres de psicopatología en el futuro. El género femenino, múltiples episodios de trastorno depresivo en la adolescencia, alta proporción de familiares con trastorno depresivo recurrente, elevados síntomas de trastorno de inestabilidad emocional de la personalidad (límite) y el conflicto con los padres (en las mujeres sólo) predicen independientemente la recurrencia del trastorno depresivo¹⁴.

En un estudio de seguimiento de adultos con el diagnóstico de depresión prepuberal tienen un trastorno bipolar tipo I el 33,3%, una tasa significativamente mayor que la de los sujetos normales de comparación. Las tasas son significativamente mayores para el trastorno bipolar, trastorno depresivo mayor, abuso de sustancias y suicidio¹⁵. Además la depresión en la infancia se asocia positivamente con un Índice de Masa Corporal elevado en la edad adulta en un seguimiento a 10-15 años¹⁶.

TRATAMIENTO

La psicoterapia parece ser útil en niños y adolescentes con depresiones leves y moderadas. Las terapias médicas que se han estudiado con bases limitadas son los antidepresivos tricíclicos e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs). Estos últimos son mejor tolerados pero no necesariamente más eficaces¹. Hay un uso creciente de ISRSs en Psiquiatría infanto-juvenil. Los datos respecto a su eficacia son bastante limitados. Los más sólidos son en el tratamiento del TOC y la depresión. Las pruebas de que disponemos junto con la experiencia clínica y los estudios en adultos permiten afirmar que los ISRSs tienen un papel válido como componente del tratamiento de los trastornos psiquiátricos en niños y adolescentes¹⁷.

Para el tratamiento de las depresiones infantiles se recomienda el uso de intervenciones psicoterapéuticas de diversa índole (individual, interpersonal, cognitivo-conductual, familiar, grupal, intervención y asesoramiento escolar). De no responder positivamente a los abordajes previamente citados se sugiere realizar una prueba con antidepresivos. Su prescripción ha de inscribirse dentro de un plan global¹⁸. Los antidepresivos utilizados junto

34 con la psicoterapia pueden mejorar y acelerar el alivio de los síntomas en los niños escolares deprimidos². El tratamiento de la depresión en los niños y adolescentes requiere a menudo farmacoterapia con antidepresivos tricíclicos (ATC) o inhibidores selectivos junto con la psicoterapia¹⁹.

Respecto a las modalidades de tratamiento en ocasiones nos encontramos con creencias extendidas que más parece tienen que ver con la ideología que con criterios científicos. Así sucede respecto al uso de los antidepresivos en estas edades.

La mayoría de los estudios no encuentran los ATC más efectivos que el placebo en el tratamiento de la depresión en niños y adolescentes. Trabajos iniciales sí han demostrado que los ISRSs son más efectivos y mejor tolerados. Son necesarios más estudios en el tratamiento de la depresión en niños y adolescentes pues los datos de los adultos no pueden extrapolarse sencillamente¹⁹.

La enorme dificultad para hacer ensayos clínicos en niños da lugar a un número de estudios escaso, con muestras reducidas y no siempre homogéneas, lo que dificulta la generalización de sus resultados. En los años 60 en adultos la imipramina y los IMAOs no daban mejor resultado que el placebo en los pacientes depresivos. Entre 1958 y 1972 de 85 ensayos controlados en adultos el 30% no halló diferencia entre los antidepresivos tricíclicos (ATC) y el placebo. Y sin embargo, hoy día nadie afirmaría que los antidepresivos no son eficaces en los adultos. Existe el mito de que la psicoterapia es "inocua" y se realiza sin control, consentimiento informado, cuando apenas existe investigación controlada que verifique su eficacia, ausencia de efectos adversos, lo que afortunadamente se exige a los antidepresivos^{20,21}. Se llega al extremo en la postura contraria al empleo de fármacos como la carta en APA Monitor que animaba a los psicólogos "a evitar derivar niños con síntomas de depresión para que los traten con antidepresivos pediatras y psiquiatras infantiles no éticos" y que no merece mayor comentario²¹.

Tricíclicos

Una revisión de estudios clínicos abiertos con tricíclicos bien diseñados en niños prepuberales (años 1965-1983) encuentra un promedio de mejorías del 75% (con un rango entre el 46 y el 100%)²².

Puig Antich y sus colaboradores en 1987 estudiando 53 niños prepuberales con trastorno depresivo "mayor" con un diseño doble ciego controlado mediante placebo hallaron que la respuesta terapéutica a la imipramina era

muy similar a la obtenida mediante placebo. El objetivo del trabajo era ver la potencial efectividad de la imipramina (>5mgr/Kgr/día) en 53 niños prepuberales con trastorno depresivo. El diseño era doble ciego, placebo-controlado 5 semanas (N=38, 16 imipramina y 22 placebo) y estudio de la respuesta clínica/nivel plasma (N=30). Quince de los 16 asignados aleatoriamente a la droga activa en el primer estudio también participaron del segundo. Fueron valorados con la Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Age Children y diagnosticados de acuerdo con los Research Diagnostic Criteria. La tasa de respuesta en el estudio doble-cego fue similar en ambos grupos: con imipramina del 56% y con placebo del 68%. En 30 respondedores se halló correlación positiva entre los niveles imipramina /desipramina y la respuesta clínica ($p<0,003$). Los respondedores tenían una tasa plasmática media de 284 ng/ml y de 145 ng/ml en los que no respondían. Las alucinaciones predecían una respuesta clínica negativa ($p<0,05$). Algunos niños precisaron dosis superiores a 5mg/kg/día para alcanzar niveles plasmáticos en rango terapéutico. Sus resultados sugerían que la dosis media de imipramina era demasiado baja y recomendaban en futuros estudios niveles en plasma > 150 ng/ml y un período de limpieza placebo inicial²³.

En otro estudio doble ciego con atribución aleatoria y control placebo en 22 pacientes prepuberales (6-12 años) hospitalizados con moderada o grave depresión con niveles imipramina más desipramina en plasma entre 125-250 ng/ml la respuesta fue superior a placebo. Si los niveles eran >250 ng/ml aumentaba significativamente la incidencia de efectos secundarios (cardiocirculatorios). Los niños deprimidos con Test de Supresión de Dexametasona (TSD) positivo (marcador estado) respondían mejor a la imipramina que al placebo. Con TSD negativo era igual la respuesta imipramina y placebo²⁴.

Previamente otros investigadores tampoco habían hallado diferencias en la eficacia terapéutica entre la amitriptilina y el placebo en el tratamiento de la depresión adolescente tras 6 semanas de tratamiento en 20 adolescentes²⁵.

Otros trabajos con nortriptilina, desipramina no encuentran tampoco diferencias significativas respecto al placebo^{20,21}.

El placebo parece milagroso en estos estudios con una sorprendente eficacia del 40-60%. Las causas posibles apuntadas para este sorprendente hecho son: respuestas muy frecuentes por la obligada mayor información recibida por el paciente y su familia en los ensayos controla-

dos con niños; la abundancia de depresiones secundarias; la inestabilidad de los síntomas afectivos en menores; la inclusión de depresiones moderadas y una menor prevalencia de depresiones melancólicas que en adultos²¹.

Frente a este panorama desolador del tratamiento con tricíclicos un interesante trabajo estudió la eficacia de la clomipramina con un ensayo doble ciego en 16 adolescentes no suicidas (\leq ó $>$ 18 en Escala Hamilton-21) con depresión mayor DSM-III-R. A 8 se les administró una sola dosis intravenosa (IV) de 200 mg de clomipramina. A 8 de solución salina. La clomipramina parenteral fue significativamente más eficaz (88% de respuesta positiva, $n=7$) que el placebo (38%, $n=3$). La respuesta a la clomipramina fue evidente a los seis días y no a las 36 horas. En el 43% persistía la respuesta hasta 8 semanas después de la administración. La clomipramina IV crea durante 40 horas un efecto ISRS. Así la aparente falta de respuesta a los antidepresivos en la infancia y adolescencia estaría causada por el escaso número de estudios con ISRSs²⁶.

Inhibidores selectivos

Estudios farmacocinéticos de sertralina, paroxetina y nefazodona se han realizado en jóvenes deprimidos. Hay pruebas de que pueden ser bien tolerados en niños y adolescentes. Estudios abiertos publicados han mostrado generalmente mejoría sintomática en deprimidos pediátricos, eficacia antidepresiva²⁷.

Así hay dos estudios españoles con paroxetina. El primero en 25 adolescentes con trastorno afectivo con un rango de dosis entre 20-40 mgr durante 8 semanas con un 44% de remisiones y un 32% de mejorías²⁸. El segundo con 45 depresivos menores de 14 años. La CGS pasa de 3,02 a 1,22 en 3 meses. Tras 8,4 meses todos los pacientes experimentan remisión completa de síntomas²⁹.

Con sertralina en 33 depresivos de 12 a 16 años, con una dosis inicial de 25 mgr y entre 25-200 mgr/día de mantenimiento, en 18 pacientes seguidos durante 10 semanas la gravedad del trastorno se redujo significativamente y en un 67% hubo mejorías moderadas o notables. Se encontraron efectos conductuales en un 21%, siendo relativamente frecuente la hipomanía³⁰.

Un estudio doble ciego control-placebo con dosis de 20, 30, 40 mgr de fluoxetina en 30 adolescentes con depresión encontró mejoría clínica en 2/3 de los pacientes tanto del grupo estudio como del placebo. En el seguimiento a 22 meses (8-46 meses) no hallaron diferencias significativas fluoxetina-placebo ni entre los que responden al inicio y los que no³¹. Sus resultados son difíciles de

interpretar por consideraciones metodológicas²⁷.

Emslie ha podido obtener una respuesta terapéutica mediante fluoxetina superior a la conseguida mediante placebo. Ha estudiado 96 niños o adolescentes (7-17 años) pacientes ambulatorios con trastorno depresivo mayor no psicótico con un ensayo clínico randomizado, doble ciego, placebo-controlado con fluoxetina, con aleatorización estratificada por edad y sexo, precedida de 3 visitas de evaluación. Se administraba 20 mgr de fluoxetina ($N=48$) o placebo ($N=48$) con una visita semanal 8 semanas consecutivas y el empleo de las escalas Clinical Global Impressions scale, Children's Depression Rating Scale-Revised. Resultaban con mejoría 27 (56%) de los tratados con fluoxetina y 16 (33%) de los con placebo. La CGI Scale al acabar el estudio presentaba diferencia significativa ($\chi^2=1,1$, $g.l.=1$, $p=0,02$) y también la CDRS-R después de 5 semanas. La respuesta era equivalente en los de 12 años o menos ($N=48$) y en los de 13 o más ($N=48$). La remisión completa de síntomas ($CDRS-R < 6 = 28$) ocurría en sólo el 31% de los tratados con fluoxetina y el 23% de los con placebo. La fluoxetina era superior al placebo en la fase aguda de tratamiento del trastorno depresivo mayor en niños y adolescentes con grave, persistente depresión³². Para el grupo placebo una menor edad, una corta duración del episodio depresivo y un bajo estatus socioeconómico predecían la respuesta con un poder predictivo total del 81%³³. Al año de seguimiento la mayoría de los pacientes (85%, $n=74$) se recuperaban durante el año (47 con fluoxetina, 22 sin medicación y 5 con otros antidepresivos o litio) pero un 39% tenían una recurrencia³⁴.

Los prepúberes y adolescentes con depresión mayor que no toleran ISRSs o no responden a ellos pueden beneficiarse de la administración de Venlafaxina³⁵. Aunque un estudio doble ciego placebo-controlado con Venlafaxina en 33 pacientes (8-17 años) con depresión mayor DSM-IV no encuentra diferencias entre los grupos con fármaco y placebo. Claro que la duración es corta (6 semanas) y las dosis muy bajas³⁶.

Con todos los datos disponibles parece que los noradrenérgicos y mixtos noradrenérgicos /serotoninérgicos tricíclicos son inefectivos en la depresión de niños y adolescentes. Pero los antidepresivos serotoninérgicos (ISRS) son probablemente efectivos³⁷.

En líneas generales el perfil de los ISRSs, comparado con los tricíclicos, implica menos efectos anticolinérgicos, sedación, aumento peso y cambios electrocardiográficos. Existen efectos secundarios de los ISRSs en un 10-20% de los adolescentes. molestias gastrointestinales en

- 36 1/3 de los tratados, pérdida de peso, cefaleas (en un 15%), activación conductual, insomnio, nerviosismo, inquietud motora²¹.

Otros tratamientos biológicos

En la pequeña proporción de niños que tiene depresión resistente al tratamiento, refractaria los tricíclicos con litio, IMAOs o TEC pueden ser útiles¹⁸.

La Terapia Electroconvulsiva TEC tiene unas indicaciones muy claras (depresión con síntomas psicóticos, riesgo suicida elevado, depresión resistente, inhibición o agitación intensas) y es otro tratamiento biológico a considerar.

La eficacia y seguridad del TEC en jóvenes de 18 años de edad o menos parece similar a la TEC en adultos. Tras revisar 60 artículos con 396 pacientes las tasas de mejora significativa son del 63% para la depresión (y de 80% en la manía, 42% en esquizofrenia y 80% en la catatonia)³⁸. En 42 pacientes de 14-18 años de Australia entre los años 1990-1996 la TEC es un efectivo tratamiento en adolescentes, con mejoría marcada o resolución de síntomas en la mitad. Los trastornos del humor son los más beneficiados de la TEC. La opinión, experiencia de 26 pacientes es positiva^{39,40,41}.

Un ensayo controlado demuestra la eficacia de la fototerapia, luminoterapia en el trastorno afectivo estacional (TAE) pediátrico en 28 niños y adolescentes⁴².

A tener en cuenta por posibles interacciones son los remedios herbales (como la Hierba de San Juan o *Hypericum perforatum*) usados por los adolescentes con problemas psiquiátricos. Hay resistencia a comunicar su uso al psiquiatra y las creencias que justifican su uso son su seguridad ("naturales") y que las medicaciones prescritas tienen limitaciones. Para evitar riesgos es conveniente preguntar por su posible utilización⁴³.

Guías de tratamiento

Se intenta buscar el consenso para tratar de forma adecuada la depresión en las etapas evolutivas y de desarrollo como la experiencia de la Conferencia de Consenso de Texas con el proyecto de desarrollar algoritmos para el tratamiento de la depresión en la infancia y adolescencia⁴⁴.

Basados en la bibliografía existente y en su experiencia clínica para Birmaher, Villar y Heydl parece adecuado comenzar con 6-8 semanas de psicoterapia individual

o grupal en pacientes que presentan depresión leve o moderada. Si en este lapso de tiempo no se ha obtenido una respuesta o si han aumentado los síntomas depresivos se debe indicar medicación antidepresiva, preferentemente.

Se debe iniciar el tratamiento utilizando medicación antidepresiva con psicoterapia o sin ella en los siguientes casos:

- 1) Depresión psicótica.
- 2) Depresión bipolar.
- 3) La gravedad de la depresión impide la realización de la psicoterapia.
- 4) La depresión es crónica y no ha respondido a psicoterapia.
- 5) El paciente o la familia no quieren psicoterapia.
- 6) Ausencia de servicios adecuados para llevar a cabo la psicoterapia⁴⁵.

Park y Goodyer proponen una Guía para planificar el tratamiento de la depresión del niño/adolescente.

-Depresión Leve: 5 síntomas DSM-IV, Hamilton > 12-17. Iniciar tratamiento psicológico. -Moderada: 6-7 síntomas DSM-IV, Hamilton 18-24. Iniciar psicoterapia y si no hay respuesta considerar combinar con antidepresivo.

-Grave: 8 o más síntomas DSM-IV, Hamilton > 24. Iniciar psicoterapia combinada con medicación antidepresiva. Tener preocupación constante por la seguridad, manejo de riesgo, crisis.

El tratamiento inicial son 4 semanas mediante apoyo y psicoeducación (con un 30% de respuesta). Con psicoterapia de 8 semanas individual (Terapia Cognitivo Conductual o TCC de elección), consejo a los padres se obtiene un 55% de respuesta, un 15% parcial.

Si hay gravedad, pobre respuesta tratar con un ISRS durante 6 meses. El tratamiento de continuación son 3-6 meses tras la remisión. Si hay 2 o más episodios recomiendan un tratamiento de mantenimiento de 1-2 años⁸. (

CONCLUSIONES

Tras este intento de una revisión con criterio de las pruebas aportadas por la investigación y la práctica clínica habitual sobre la depresión en los niños y adolescentes parecen claras la trascendencia de este cuadro en estas etapas del ciclo vital y la existencia de unas pautas de tratamiento recomendables si se sigue la medicina basada en pruebas (psicoterapia, ISRSs) con el actual estado de conocimiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Toro J. Depresión y ansiedad en la infancia y la adolescencia. En: Vallejo J, Gastó C, editores. Trastornos afectivos: ansiedad y depresión, 2ª ed. Barcelona: Masson, 2000. pág. 868-883.
2. Herzog DB, Jellinek MS. Introducción a la consulta psiquiátrica infantil. En: Cassem NH, editor. Psiquiatría de enlace en el hospital general. 3ª ed. Madrid: Díaz de Santos, 1994. pág. 601-620.
3. Canals J. Trastornos depresivos. En: Gutiérrez JR, Rey F, editores. Planificación Terapéutica de los Trastornos Psiquiátricos del Niño y del Adolescente. Madrid: SmithKline Beecham. ENE Publicidad, 2000. pág. 747-790.
4. Son SF, Kirchner JT. Depression in children and adolescents. *Am Fam Physician* 2000; 15; 62 (10): 2297-2308.
5. Emslie GJ, Rush AJ, Weinberg WA, Kowatch RA, Hughes CW, Carmody T, Rintelmann J A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of fluoxetine in children and adolescents with depression. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54 (11):1031-1037.
6. Martin A, Cohen DJ. Adolescent Depression: Window of (Missed?) Opportunity. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 1549-1551.
7. Piccinelli M, Wilkinson G. Gender differences in depression. *Critical Review. B J Psychiatry* 2000; 177: 486-492.
8. Park RJ, Goodyer IM Clinical guidelines for depressive disorders in childhood and adolescence. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2.000; 9 (3): 147-161.
9. Roberts RE, Roberts CR, Chen IG. Fatalism and Risk of Adolescent Depression. *Psychiatry* 2.000; 63 (3): 239-252.
10. Birmaher B, Dahl RE, Williamson DE, Perel JM, Brent DA, Axelson DA, Kaufman J, Dorn L, Stull S, Rao U, Ryan ND. Growth Hormone Secretion in Children and Adolescents at High Risk for Major Depressive Disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2.000; 57: 867-872.
11. Goodman E, Capitman J. Depressive Symptoms and Cigarette Smoking Among Teens. *Pediatrics* 2000; 106 (4): 748-755.
12. Williamson DE, Birmaher B, Brent DA, Balach L, Dahl RE, Ryan ND. Atypical Symptoms of Depression in a Sample of Depressed Child and Adolescent Outpatients. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2.000; 39 (10): 1253-1259.
13. Garmecki N. Age Differences in Depressive Symptoms, Antisocial Behavior, and Negative Perception of Family, School, and Peers Among Adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2.000; 39 (9): 1175-1181.
14. Lewinsohn PM, Rohde P, Seeley JR, Klein DN, Gotlib IH. Natural Course of Adolescent Major Depressive Disorder in a Community Sample: Predictors of Recurrence in Young Adults. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 1584-1591.
15. Geller B, Zimmerman B, Williams M, Bolhofner K, Craney JL. Bipolar disorder at prospective follow-up of adults who had prepubertal major depressive disorder. *Am J Psychiatry* 2001; 158 (1): 125-127.
16. Pine DS, Goldstein RB, Wolk S, Weissman MM. The association between childhood depression and adulthood body mass index. *Pediatrics* 2001; 107 (5): 1049-1056.
17. Ziervogel CF. Selective serotonin re-uptake inhibitors for children and adolescents. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2000; 9 Suppl 1: 120-126.
18. Remedi C. Cuando termina el mito de la infancia feliz y se descubre la tristeza. En: Grau A, Meneghello J, editores. Psiquiatría y Psicología de la Infancia y Adolescencia. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 2000. pág. 418-426.
19. Weller EB, Weller RA Treatment options in the management of adolescent depression. *J Affect Disord* 2000; 61 Suppl 1: 23-28.
20. Mardomingo MJ, Rodríguez P, Velasco A. Psicofarmacología del niño y del adolescente. Madrid: Díaz de Santos, 1997.
21. Toro J, Castro J, García M, Lázaro L. Psicofarmacología clínica de la infancia y la adolescencia. Barcelona: Masson, 1998.
22. Weller EB, Weller RA, Svadjian H. Mood Disorders. In: Lewis M, editor. *Child and Adolescent Psychiatry: A Comprehensive Textbook*. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996. pág.650-665.
23. Puig-Antich J, Perel JM, Lupatkin W, Chambers WJ, Tabrizi MA, King J, Goetz R, Davies M, Stiller RL Imipramine in prepubertal major depressive disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1987; 44 (1): 81-89.
24. Preskorn SH, Weller EB, Hughes CW et al. Depression in prepubertal children: Dexamethasone non-suppression predicts differential response to imipramine vs placebo. *Psychopharmacol Bull* 1987; 23: 128-133.
25. Kramer AD, Feiguine RJ. Clinical effects of amitriptyline in adolescent depression: a pilot study. *J Am Acad Child Psychiatry* 1981; 20: 636-644.
26. Sallee FR, Vrindavanam NS, Deas-Nesmith D, Carson SW, Sethuraman G. Pulse intravenous clomipramine for depressed adolescents: double-blind, controlled trial. *Am J Psychiatry* 1997; 154 (5): 668-673.
27. Findling RL, Reed MD, Blumer JL. Pharmacological treatment of depression in children and adolescents. *Paediatr Drugs* 1999; 1 (3): 161-182.
28. Rodríguez P, de Dios JL, San Sebastian J y cols. Estudio preliminar de la paroxetina en adolescentes con trastornos depresivos. *Psiquis* 1995; 16 (1): 21-30.
29. Rey-Sánchez F, Gutiérrez-Casares JR. Paroxetine in children with major depressive disorder: an open trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36 (10): 1443-1447.
30. Tierny F, Joshi PT, Llinas JF et al. Sertraline for depression in children and adolescents: preliminary clinical experience. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1995, 5: 13-27.
31. Simeon JG, Dinicola VF, Ferguson HB, Copping W. Adolescent depression: a placebo-controlled fluoxetine treatment study and follow-up. *Progress Neuro-psychopharmacol Biol Psychiatry* 1990; 14. 791-795.
32. Emslie GJ, Walkup JT, Pliszka SR, Ernst M. Nontricyclic antidepressants: current trends in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999; 38 (5): 517-528.
33. Kowatch RA, Carmody TJ, Emslie GJ, Rintelmann JW, Hughes CW, Rush AJ. Prediction of response to fluoxetine and placebo in children

- and adolescents with major depression: a hypothesis generating study. *J Affect Disord* 1999; 54 (3): 269-276.
34. Emslie GJ, Rush AJ, Weinberg WA, Kowatch RA, Carmody T, Mayes TL. Fluoxetine in child and adolescent depression: acute and maintenance treatment. *Depress Anxiety* 1998; 7 (1): 32-39.
35. Kutcher S. Venlafaxine. *Child Adolesc Psychopharmacol News*, 1996; 1 (4): 1-3.
36. 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): 149-154.
37. Ryan ND, Varma D. Child and adolescent mood disorders-experience with serotonin-based therapies. *Biol Psychiatry* 1998; 1; 44 (5): 336-340.
38. Rey JM, Walter G. Half a century of ECT use in young people. *Am J Psychiatry* 1997; 154 (5): 595-602.
39. Walter G, Koster K, Rey JM. Electroconvulsive therapy in adolescents: experience, knowledge, and attitudes of recipients. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999; 38 (5): 594-599.
40. Walter G, Rey JM, Starling J. Experience, knowledge and attitudes of child psychiatrists regarding electroconvulsive therapy in the young. *Aust N Z J Psychiatry* 1997; 31 (5): 676-681.
41. Walter G, Rey JM. An epidemiological study of the use of ECT in adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36 (6): 809-815.
42. Swedo SE et al. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997
43. Walter G, Rey JM. Use of St. John's Wort by adolescents with a psychiatric disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1999; 9 (4): 307-311.
44. Hughes CW, Emslie GJ, Crismon ML, Wagner KD, Birmaher B, Geller B, Pliszka SR, Ryan ND, Strober M, Trivedi MH, Toprac MG, Sedillo A, Llana ME, Lopez M, Rush AJ. The Texas Children's Medication Algorithm Project: report of the Texas Consensus Conference Panel on Medication Treatment of Childhood Major Depressive Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999; 38 (11): 1442-1454.
45. Birmaher B, Villar L, Heydl P. Depresión y distimia en el niño y el adolescente. En: Grau A, Meneghello J, editores. *Psiquiatría y Psicología de la Infancia y Adolescencia*. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 2000, pág. 392-417.0