

M^a. J. Mardomingo

Jefa de la Sección. Psiquiatría Infantil. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.
Profesora Asociada. Universidad Complutense de Madrid.

Correspondencia:

M^a. J. Mardomingo
Sección de Psiquiatría Infantil
Hospital Gregorio Marañón
Doctor Esquerdo, 46
28007 Madrid.

Inhibidores selectivos de la
recaptación de serotonina.
Reacciones adversas en
niños y adolescentes

*Selective serotonin
reuptake inhibitors.
Side effects in children
and adolescents.*

RESUMEN

La aparición de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) ha supuesto un considerable avance en psiquiatría en la medida que estos fármacos tienen en principio menos reacciones adversas, menor toxicidad cuando se toman en dosis excesiva, y por tanto menor riesgo de suicidio, y un número más amplio de indicaciones. El objetivo de este artículo es revisar las reacciones adversas en niños y adolescentes. Las conclusiones son que, de modo similar a lo constatado en adultos, los ISRS son eficaces en el tratamiento de diversos trastornos psiquiátricos en los niños y adolescentes, especialmente trastornos de ansiedad, trastornos depresivos y trastorno obsesivo-compulsivo, con escasas reacciones adversas y buena tolerancia a corto plazo, no obstante queda pendiente de estudio la seguridad a largo plazo, la farmacocinética y las indicaciones precisas de acuerdo con la eficacia demostrada.

PALABRAS CLAVE

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; antidepresivos tricíclicos; psicofarmacología; reacciones adversas.

ABSTRACT

The advent of the selective reuptake inhibitors (SSRIs) has been a major advance in psychiatry as it seems that they do have fewer side effects, lower toxicity in overdose and a potentially broader range of clinical indications. The goal of this article is to review the safety and side effects of the use of SSRIs in children and adolescents. The conclusions are that as in adults, also in children and adolescents SSRIs are potentially useful in treating a variety of psychiatric disorders, specially anxiety disorders, depressive disorders and obsessive-compulsive disorder. Available data suggest that the safety of these medications is good in the short time, but further research is essential to provide the necessary information on the efficacy, safety on the long time, and pharmacokinetics.

KEY WORDS

Selective serotonin reuptake inhibitors; tricyclic antidepressants; psychopharmacology; side effects.

244 INTRODUCCIÓN

Las reacciones adversas de los fármacos, tan antiguas como la propia medicina, han cobrado renovado interés en los últimos años a medida que han ido surgiendo nuevos principios activos con mayor actividad farmacológica y que en determinados casos poseen un índice terapéutico bajo, es decir, en los que la dosis eficaz está muy cerca de la dosis tóxica. Estas dos circunstancias confieren especial complejidad al hecho de su prescripción. Por otra parte, el aumento del nivel económico y cultural de las sociedades occidentales, la socialización de la medicina y la incorporación de un concepto de la calidad de vida que implica la salud y el bienestar personal como condiciones básicas, ha aumentado la demanda de medicamentos por parte de amplias capas de población y la exigencia de la mayor seguridad y del menor riesgo en su administración [Velasco-Martín, 1997]¹. La experiencia de la talidomida en los años sesenta fue el gran revulsivo que puso en primer plano la necesidad ineludible de conocer perfectamente las reacciones adversas de un fármaco antes de aprobar su utilización.

En el caso de los psicofármacos la vertiente neuropsicológica de muchos de sus efectos adversos es uno de los motivos principales de abandono del tratamiento por parte del paciente y de suspensión de la medicación por parte del médico [Brown y Stondemire A, 1998]². Conocer bien estas posibles formas de respuesta y compartir con el paciente esta información de manera apropiada, es muchas veces una garantía del buen cumplimiento y de la buena evolución del trastorno.

Los nuevos psicofármacos tienen entre sus objetivos prioritarios producir menos efectos adversos, ser mejor tolerados y contribuir al buen cumplimiento del tratamiento aumentando su eficacia. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) ofrecerían estas ventajas frente a los antidepresivos cíclicos clásicos al tener menor afinidad por los receptores colinérgicos, noradrenérgicos e histaminérgicos. En este trabajo se comparan las reacciones adversas de antidepresivos cíclicos como la imipramina y la clomipramina, que cuentan ya con una amplia experiencia, con ISRS del tipo de la fluoxetina, paroxetina, sertralina y fluvoxamina que se utilizan en adultos desde hace varios años y han empezado a estudiarse más recientemente en los niños y adolescentes. Los trabajos realizados en este grupo de edad son todavía escasos, y rara vez se trata de muestras amplias con grupo control, no obstante tiene interés ir constatando los primeros resultados para que sean de utilidad en la práctica clínica diaria [Mardomingo et al. 1997; Toro et al., 1998]^{3,4}.

TIPOS DE REACCIONES ADVERSAS

La definición de reacción adversa de la OMS es la de toda respuesta perjudicial a un medicamento que no se busca y que aparece a las dosis habituales que se emplean en el hombre para el tratamiento, la profilaxis o el diagnóstico. Dicho de forma sencilla sería todo efecto indeseable de un medicamento excluyendo la intoxicación premeditada y el consumo abusivo intencionado.

Las reacciones adversas dependen, por una parte, de la farmacocinética y farmacodinamia del producto, la dosis y las características individuales del sujeto, y por otra del método de evaluación y de la fuente de información empleados. Otro factor no menos importante es el tipo de relación médico-paciente y la explicación dada por el médico acerca de las ventajas e inconvenientes de seguir o no el tratamiento. Esta explicación es siempre necesaria en el caso de los adultos y es imprescindible en el caso de los niños. Supone implicar al paciente y a los padres en la toma de decisiones, asegurar el carácter ético de todo acto médico y respetar los derechos del paciente. Podría añadirse que también supone salvaguardar los derechos del médico, reconociendo el carácter relativo de los medios con que cuenta para combatir la enfermedad y aliviar el sufrimiento [Mardomingo, 1997]⁵.

Las reacciones adversas pueden tener un carácter transitorio, requerir la suspensión del fármaco, o precisar del tratamiento a su vez de los síntomas molestos. En líneas generales se clasifican en dos tipos: de tipo cuantitativo y de tipo cualitativo. Las primeras dependen de la dosis de fármaco y se deben por tanto a una dosis excesiva o a una susceptibilidad especial por parte del sujeto que determina la intolerancia a esa medicación. Pueden evitarse ajustando correctamente la dosis a las pautas terapéuticas aceptadas por la comunidad científica y a las características individuales del paciente. Las reacciones adversas cualitativas no dependen de la dosis y se deben a una idiosincrasia particular del paciente. Se trata, por tanto, de una respuesta atípica, que tiene bases genéticas y mecanismos inmunológicos y que no se observa en la mayoría de las personas que toman esa misma medicación.

REACCIONES ADVERSAS EN ADULTOS

Las reacciones adversas de los antidepresivos cíclicos están estrechamente ligados a su afinidad por los receptores colinérgicos, noradrenérgicos e histaminérgicos y en términos generales suelen ser dependientes de la dosis aunque

Tabla 1 Reacciones adversas de los antidepresivos cíclicos

<i>Cardíacas y autonómicas</i>	Hipotensión ortostática Mareo Hipertensión Taquicardia Prolongación QT Bloqueo cardíaco
<i>Anticolinérgicas</i>	Sequedad de boca Retención urinaria Visión borrosa Estreñimiento Confusión Dificultades de memoria Taquicardia
<i>Neuropsiquiátricas</i>	Exacerbación de síntomas psicóticos y maníacos Dificultad de memoria Inquietud psicomotriz Mioclonos Temblores Síntomas extrapiramidales
<i>Otras</i>	Sedación Aumento de peso Disfunciones hepáticas Disfunciones sexuales

también pueden darse reacciones de tipo idiosincrásico. Las reacciones adversas más frecuentes son: Cardíacas y autonómicas, Anticolinérgicas, Neuropsiquiátricas y otras del tipo de sedación, aumento de peso y disfunciones hepáticas y sexuales (Tabla 1) [Mardomingo, 1997; Davis, 1991]^{6,7}.

Los ISRS potencian la función serotoninérgica, inhiben la dopaminérgica y tienen una ligera acción anticolinérgica, lo que explica su perfil de reacciones adversas que se caracteriza por producir menos reacciones anticolinérgicas, cardíacas y autonómicas que los antidepresivos cíclicos y más reacciones gastrointestinales, cefaleas, insomnio, disfunción sexual, inquietud psicomotriz y síntomas extrapiramidales. La nefazodona, un inhibidor de la recaptación de serotonina y en menor grado de norepinefrina, y la venlafaxina, un potente inhibidor de la recaptación de ambos neurotransmisores, tienen un perfil de reacciones adversas similar a los ISRS con alguna reacción propia de los antidepresivos cíclicos [Brown y Stondemire, 1998]². En estudios controlados con placebo en adultos, la imipramina produce sedación (17,5%) sequedad de boca (50%), estreñimiento (26,5%), somnolencia (25,5%) y nerviosismo (20%) como reacciones adversas más destacadas; la fluoxetina produce náuseas (11%), disfunción sexual (15%), nerviosismo (10,3%) e

insomnio (6,7%); la paroxetina produce náuseas (16%), somnolencia (14,3%), disfunción sexual (15%), mareos (7,8%), sudoración (8,8%) e insomnio (7,1%); la sertralina produce disfunción sexual (15%), sequedad de boca (7%), náuseas (14,3%), diarrea (18,4%) somnolencia (7,5%) e insomnio (7,6%); y la venlafaxina produce náuseas (26%), somnolencia (14%), mareos (12%), nerviosismo (12%), sequedad de boca (11%), disfunción sexual (19%) y sudoración (9%) [Branconnier et al., 1983]⁸, [Dubar et al., 1991]⁹, [Preskorn, 1995]¹⁰. En términos globales los antidepresivos cíclicos darían reacciones adversas en el 16% de los pacientes, los ISRS en el 8% y la venlafaxina en el 10%; y todos ellos serían potencialmente capaces de producir cada una de las reacciones descritas. El perfil de efectos adversos de los ISRS se presenta de esta forma con evidentes ventajas respecto de los antidepresivos cíclicos, no obstante debe mantenerse la cautela, y no sacar todavía conclusiones definitivas como se deriva de algunos estudios de metaanálisis que comprueban que el abandono de la medicación a causa de los efectos adversos no es mayor en los pacientes tratados con antidepresivos cíclicos que en los tratados con ISRS [Song et al., 1993]¹¹.

REACCIONES ADVERSAS EN ADOLESCENTES

Los trabajos sobre reacciones adversas de los antidepresivos en niños y adolescentes no cuentan con estudios controlados con placebo suficientemente amplios y suelen centrarse en las reacciones adversas observadas a corto plazo. En el caso de los antidepresivos cíclicos las reacciones adversas más comunes son anticolinérgicas (sequedad de boca, visión borrosa, estreñimiento), hipotensión ortostática, sedación, aumento de peso, mareo, descenso del umbral

Tabla 2 Efectos cardiovasculares de los antidepresivos cíclicos en niños y adolescentes

Fármaco	Clomipramina	Imipramina	Nortriptilina
N	47	181	119
Edad Media	14	12	11
Diagnóstico	TOC	Depresión; T. Hipericinético	Depresión; T. Hipericinético
Dosis mg/Kg	3,1	3,8	1,5
Taquicardias sinusal	36	16	61
Bloqueo atrioventricular	0	1,8	0
Defectos conducción intravent.	2	3	14
Prolongación QT	11	16	17

246

Tabla 3 Reacciones adversas de la clomipramina y fluoxetina*Leonard et al., 1989; experiencia propia*

Clomipramina	Sequedad de boca
	Somnolencia
	Mareo
	Fatiga
	Temblor
	Cefaleas
	Estreñimiento
	Anorexia
	Dolores abdominales
	Dispepsia
	Insomnio

Birmaher et al., 1994; Geller et al., 1993

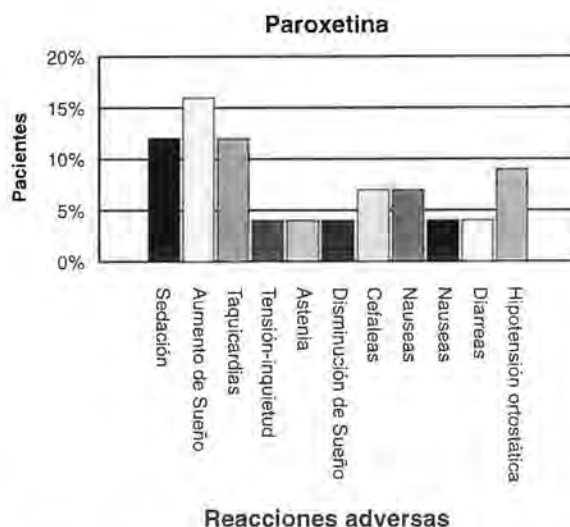
Fluoxetina	Molestias gastrointestinales
	Insomnio
	Inquietud psicomotriz (70-50%; imipramina 71%)
	Agitación
	Lentitud motriz
	Manía

convulsivo, mioclonos y estado confusional. Estos fármacos también pueden desencadenar síntomas maníacos e hipomaníacos [Geller et al., 1993]¹² y aunque a dosis terapéuticas no afectan la memoria ni las funciones cognitivas, a dosis elevadas pueden dar trastornos de este tipo [Preskorn et al., 1988]¹³. Los efectos cardiovasculares son uno de los apartados que ha producido mayor preocupación. La taquicardia sinusal, que afecta aproximadamente a un tercio de los casos, los defectos de conducción intraventricular y la prolongación del espacio QT son los más frecuentes (Tabla 2) [Wilens et al., 1996]¹⁴. Otros efectos cardiovasculares son hipertensión arterial, prolongación de los espacios PR, QRS y QT, hipotensión ortostática y más raramente arritmias cardíacas. Todas estas reacciones adversas pueden paliarse disminuyendo la dosis, no obstante, los antidepresivos tricíclicos no deben administrarse cuando el paciente sufre enlentecimientos de la conducción, trastornos del ritmo o cardiopatías. Otra medida de gran utilidad para evitar las reacciones adversas es instaurar la dosis final de fármaco de forma lenta y progresiva, así como suspenderla a lo largo de un periodo de 6-8 semanas.

Los ISRS han irrumpido como los fármacos de elección en el tratamiento de la depresión en los niños y adolescentes dada su eficacia antidepressiva, levedad de las reacciones adversas, comodidad de administración y escaso riesgo de muerte en caso de sobredosis. Las reacciones adversas suelen depender de la dosis administrada y tienen carácter transitorio en muchos casos. En la Tabla

3 se comparan las reacciones adversas de la clomipramina y la fluoxetina observándose el predominio de la somnolencia y la sequedad de boca en la clomipramina y las molestias gastrointestinales, el insomnio y la inquietud psicomotriz en la fluoxetina [Leonard et al., 1989]¹⁵, [Birmaher et al., 1994]¹⁶, [Geller et al., 1993]¹², [Aiddle et al., 1992]¹⁷. El efecto activador de la fluoxetina y de otros ISRS puede dar origen a cuadros de intenso nerviosismo, agresividad, impulsividad, dificultades de concentración y agitación que semejan en ocasiones un episodio maníaco y que requieren un correcto diagnóstico diferencial, sin olvidar que los ISRS pueden desencadenar cuadros maníacos e hipomaníacos en sujetos vulnerables.

La paroxetina se caracteriza por un mayor efecto sedante que la fluoxetina. En un estudio abierto de 25 adolescentes con depresión, sólo en dos casos fue necesaria la suspensión del fármaco por los efectos adversos, en un caso por mareo e hipotensión y en el otro por ansiedad durante la segunda semana de tratamiento. Otros efectos adversos fueron: sedación 12%, astenia 15%, náuseas 12%, cambios en el sueño 4% y diarreas 4% (Figura 1) [Rodríguez-Ramos et al., 1996]¹⁸. Un 68% de los pacientes no presentó ningún síntoma adverso con buena tolerancia al fármaco. En otro estudio abierto de 55 niños tratados con 15 mg/día de paroxetina, el 90% no experimentó efectos adversos y sólo el 9% experimentó vómitos, ansiedad, nerviosismo, náuseas o dolores abdominales que tuvieron un carácter transitorio [Rey-Sánchez y Gutiérrez Casares, 1997]¹⁹.

**Figura 1.** Reacciones adversas de la paroxetina en adolescentes

Las reacciones adversas de la sertralina en niños y adolescentes parecen similares a las previamente reseñadas. En un estudio multicéntrico controlado con placebo de 187 pacientes diagnosticados de TOC y tratados con una dosis de 200 mg/día de sertralina, las reacciones adversas observadas y que alcanzan un grado de significación de al menos 0.05% frente al placebo son: insomnio 37%, náuseas 17%, agitación 13%, temblor 7% y suspensión 13% [March et al., 1988]²⁰. En estudios abiertos y con dosis de 50-200 mg/día las reacciones adversas son similares con predominio de las molestias gastrointestinales y el insomnio [Alderman et al., 1998]²¹ [Rodríguez-Ramos y Mardomingo, 1998]²². En un seguimiento posterior durante cinco años de los pacientes, aunque ciertamente el número es muy reducido, la tolerancia de la medicación seguía siendo buena²³.

Un único trabajo con venlafaxina se ha llevado a cabo en niños y adolescentes afectados de depresión mayor y con un diseño doble-ciego controlado con placebo. Los resultados sugieren una buena tolerancia al fármaco siendo las náuseas y el aumento del apetito las dos reacciones adversas dignas de reseñarse; no obstante, hay que señalar que las dosis de venlafaxina fueron bajas (75 mg/día) y no se observó mejoría de la sintomatología depresiva superior a la obtenida con placebo [Mandoki et al., 1997]²⁴.

CONCLUSIONES

Los ISRS se están convirtiendo en los últimos años en fármacos de uso común por parte de los psiquiatras infantiles y pediatras siendo eficaces en la práctica clínica en el tra-

tamiento de la depresión mayor, los trastornos de ansiedad y el TOC. La sencillez de administración, levedad de las reacciones adversas y eficacia terapéutica sugiere que su empleo seguirá en aumento, no obstante es fundamental destacar que todavía no son fármacos perfectamente conocidos. El perfil de reacciones adversas es similar en principio al que se da en los adultos, no obstante, en el caso de los niños y adolescentes la práctica clínica recomienda prestar especial atención a los cuadros de inquietud y excitación que suelen aparecer en las primeras fases de la medicación y son enormemente molestos para el niño y la familia y a las reacciones adversas que aparecen más a largo plazo, de forma insidiosa y que se traducen en apatía, letargia o desinhibición. Existe el peligro de que se confundan con una recidiva de los síntomas o con la aparición de síntomas nuevos. Otra faceta a considerar es la necesidad de que el médico conozca las posibles interacciones medicamentosas.

El estado actual de la investigación de los ISRS en los niños y adolescentes se caracteriza porque existen todavía pocos trabajos controlados con placebo y en algunos ni siquiera constan las reacciones adversas [Emslie et al., 1997]²⁵. En cualquier caso, tampoco hay que olvidar que la metodología de los estudios de investigación condiciona el tipo de resultados que se obtienen y que no siempre son útiles en la práctica clínica. Sería necesario el planteamiento de métodos más audaces y adecuados.

Todavía queda por establecer en qué trastornos y bajo qué circunstancias deben prescribirse ISRS o tricíclicos y cual de ellos sería según los casos el fármaco de preferencia.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Velasco-Martín A: Introducción a la psicofarmacología del niño y del adolescente. En Mardomingo MJ, Rodríguez-Ramos P, Velasco-Martín A: Psicofarmacología del niño y del adolescente. Madrid, Díaz de Santos, 1997, 1-44.
- 2 Brown TM, Soudemire A: Psychiatric side effects of prescription and over-the counter medications. American Psychiatric Press, Washington DC, 1998.
- 3 Mardomingo MJ, Rodríguez-Ramos P, Velasco A: Psicofarmacología del niño y del adolescente. Madrid, Díaz de Santos, 1997.
- 4 Toro J, Castro J, García M, Lázaro L: Psicofarmacología de la infancia y adolescencia. Barcelona, Masson, 1998.
- 5 Mardomingo MJ: Pautas generales del tratamiento con psicofármacos. En Mardomingo MJ, Rodríguez-Ramos P, Velasco-Martín A:

- Psicofarmacología del niño y del adolescente. Madrid, Díaz de Santos, 1997, 45-50.
- 6 Mardomingo MJ: Antidepresivos. En Mardomingo MJ, Rodríguez-Ramos P, Velasco-Martín A: Psicofarmacología del niño y del adolescente. Madrid, Díaz de Santos, 1997, 101-140.
 - 7 Davis DM: Textbook of adverse drug reactions. 4th Edition, Oxford University Press, Oxford 1991.
 - 8 Branconnier RJ, Cole JO, Ghazvinian S: Clinical pharmacology of bupropion and imipramine in elderly depressives. *J Clin Psychiatry*. 1983; 44:130-133.
 - 9 Dunbar GC, Cohn JB, Feighner JP, et al: A comparison of paroxetine, imipramine and placebo in depressed outpatients. *Br J Psychiatry*. 1991; 159:394-398.
 - 10 Preskorn SH: Comparison of the tolerability of bupropion, fluoxetine, imipramine, nefazodone, paroxetine, sertraline, and venlafaxine. *J Clin Psychiatry*. 1995; 56 (suppl 6):12-21.
 - 11 Song F, Freemantle N, Sheldon TA et al. Selective serotonin reuptake inhibitors: meta-analysis of efficacy and acceptability. *Br Med J*. 1993; 306:683-687.
 - 12 Geller B, Fox LW, Fletcher M. Effect of tricyclic antidepressants on switching to mania on the onset of bipolarity in depressed 6- to 12-year-olds. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1993; 32 (1):43-50.
 - 13 Preskorn SH, Weller E, Jerkovich G, et al. Depression in children: concentration dependent CNS toxicity of tricyclic antidepressants. *Psychopharmacol Bull*. 1988; 24:275-279.
 - 14 Wilens T, Biederman J, Baldessarini J, et al. The cardiovascular effects of tricyclic antidepressants in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1996; 35:1491-1501.
 - 15 Leonard HL, Swedo SE, Rapoport JL et al. Treatment of obsessive compulsive disorder with clomipramine and desipramine in children and adolescents: a double-blind crossover comparison. *Arch Gen Psychiatry*. 1989; 46:1088-1092.
 - 16 Birmaher B, Waterman GS, Ryan N et al. Fluoxetine for childhood anxiety disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1994; 33:993-999.
 - 17 Riddle MA, Seahill L, King RA et al, Double-blind, crossover trial of fluoxetine and placebo in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1992; 31:1062-1060.
 - 18 Rodríguez-Ramos P, de Dios JL, San Sebastián J, Sordo L, Mardomingo MJ. E. Effects of paroxetine in depressed adolescents. *European Journal of Clinical Research*. 1996; 8:49-61.
 - 19 Rey-Sánchez F, Gutiérrez-Casares JR. Paroxetine in children with major depressive disorder: an open trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1997; 36:1443-1447.
 - 20 March JS et al. Sertraline in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. A multicenter randomized controlled trial. *JAMA*. 1998; 280:1752-1785.
 - 21 Alderman J, Wolkow R, Chung M, Johnston H. Sertraline treatment of children and adolescents with obsessive-compulsive disorder or depression: pharmacokinetics, tolerability, and Efficacy. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1998; 37:386-394.
 - 22 Rodríguez-Ramos P, Mardomingo MJ: Respuesta a la sertralina en adolescentes con trastorno obsesivo-compulsivo. *Actas Luso-Esp Neurol Psiquiat*. 1998; 26, 17-21.
 - 23 Rodríguez-Ramos P, Mardomingo MJ: Obsessive adolescents with sertraline growing-up: A 3-5 year follow-up (remitido para publicación).
 - 24 Mandok M, Tapia MR, Tapia MA, Summer G, Parker J; Venlafaxine in the treatment of children and adolescents with major depression. *Psychopharmacology Bulletin*. 1997; 33 (1), 149-154.
 - 25 Emslie GJ, Rush AJ, Weinberg WA, Kowatch RA, Hughes CW, Camody T, Reintelmann J: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of fluoxetine in children and adolescents with depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1997; 54:1031-1037.