

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

USO DE FLUOXETINA Y SERTRALINA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES CON DEPRESION COMORBIDA A ENFERMEDAD CRÓNICA.

TESIS

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIZACIÓN EN PSIQUIATRÍA

P R E S E N T A :

DR. PAULINO SALINAS GARCÍA

TUTOR TEORICO:
DR JORGE LUIS PONCE CARMONA

TUTOR METODOLÓGICO:
DR MIGUEL VILLAVICENCIO
CASILDO

MÉXICO, D.F.

2008



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Uso de Fluoxetina y Sertralina en niños y adolescentes con depresión comórbida a enfermedad crónica.

Salinas P., Ponce J., Villavicencio M. Hospital de Pediatría centro Médico Nacional Siglo XXI.

Los ISRS en población infantil es de reciente empleo, y se complica cuando existe enfermedad crónica comórbida a depresión, lo que aunado a cuestiones éticas, contribuye a la ausencia de estudios controlados al respecto.

El objetivo fue describir la experiencia entorno al uso de Sertralina y Fluoxetina en niños y adolescentes con enfermedad crónica y depresión.

Se trató de un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo.

Se analizaron 200 expedientes, documental y electrónico, de pacientes atendidos entre 2006 y 2007, por Paidopsiquiatría del Hospital de Pediatría de CMN S XXI del IMSS, en quienes se utilizó Fluoxetina y Sertralina; el análisis de datos fue mediante estadística descriptiva.

Resultados:

Se incluyeron 53 sujetos, 68% mujeres, con una mediana de edad de 13 años (rango de 7 a 17). El 62% tratado con Fluoxetina y 38% con Sertralina, reportando mejoría 73% y 90% respectivamente.

La duración promedio del tratamiento fue de 6 meses (rango de 1-20), la dosis media utilizada fue de 10 mg Fluoxetina y 25 mg Sertralina. Endocrinología fue, de los 13 servicios interconsultantes, responsable del 62% de interconsultas. Los motivos de referencia fueron: 62% por síntomas afectivos, 15% por mala adherencia terapéutica de la enfermedad crónica. Del total de sujetos, 37% tenían diabetes tipo 1. En 94% de los casos hubo referencia de red de apoyo.

La mejoría tras el uso de antidepresivos fue notable, no obstante debido a las limitaciones del estudio, no se puede aseverar que fue consecuencia del fármaco, al existir variables no controladas.

ANTECEDENTES:

El trastorno depresivo mayor no solo ocurre en adultos, sino también en niños y adolescentes ⁽¹⁾. Este trastorno es una causa importante de morbilidad y mortalidad en la población pediátrica ⁽²⁾. El reconocimiento del trastorno depresivo mayor en niños fue un tema muy controvertido durante la década de los 1960's y 70's, ya que se creía que era imposible que los niños prepúberes desarrollaran depresión ⁽³⁾.

El diagnóstico y tratamiento temprano puede ayudar a reestablecer la salud en el paciente pediátrico, evitando así repercusión negativa en la integración de la personalidad futura de esta población altamente vulnerable. Asimismo, también puede prevenirse un posible suicidio, que es la tercera causa de muerte en EU entre personas de 15 a 19 años ⁽⁴⁾.

Desde 1996 a 1997, los niños entre 6 y 18 años recibieron 792,000 prescripciones de Inhibidores Selectivos de la Recaptura de Serotonina (ISRS) para el tratamiento de depresión (Hoar, 1998). Durante este mismo período, el número de niños menores de cinco años que tomaron estos medicamentos aumentaron en un 500%, desde 8,000 a 40,000 ⁽⁵⁾.

Alrededor del 1% al 3% de los niños prepuberales y 4% al 9% de adolescentes tienen depresión. A los 18 años, uno de cada cuatro ha experimentado un episodio depresivo. La depresión tiene una prevalencia igual en hombre que en mujeres antes de la pubertad. En la adolescencia las mujeres tienen el doble de posibilidades que los hombres de tener el trastorno, este rango de sexos perdura hasta la edad adulta. ⁽⁴⁾

Los pacientes diagnosticados con trastorno depresivo mayor durante la niñez o adolescencia, aumentan 2 a 4 veces el riesgo de desarrollar depresión en la edad adulta ⁽¹⁾. Además los adolescentes con depresión tienen mayor probabilidad de presentar conductas sexuales de riesgo, y peleas físicas con pares ⁽⁶⁾.

Manifestaciones clínicas y consecuencias:

Más del 70% de los niños y adolescentes con trastorno depresivo u otro serio trastorno del estado de ánimo no reciben el diagnóstico y tratamiento apropiado, tal vez por el estigma que traen estos trastornos, una presentación atípica, la necesidad de entrenamiento adecuado en salud mental infantil de los profesionales de la salud, y un número inadecuado de psiquiatras ⁽⁷⁾.

Entre adolescentes con depresión de Canadá el 40% no usaron servicios de salud mental ⁽⁸⁾. Los cambios del humor incluyen incremento de la infelicidad, llanto fácil, irritabilidad o reacciones de enojo, así como franca ira causada por pequeñas provocaciones, además de aislamiento social y falta de motivación, las cuales constituyen las manifestaciones más comunes del padecimiento. La irritabilidad puede ser el síntoma afectivo primario en niños y adolescentes, en correspondencia a que en los adultos predomina la tristeza. Los problemas escolares, como disminución del rendimiento académico, reprobaciones, y pobre asistencia, frecuentemente enciende los focos rojos. La depresión clínica es la razón más común para la resistencia a asistir a la escuela. Cuando se alerta de problemas escolares, los padres frecuentemente presionan al niño, lo que exacerba la tensión familiar. Algunos síntomas físicos se pueden encontrar en los adolescentes deprimidos tales como cefalea, fatiga crónica, síntomas gastrointestinales y dolores musculoesqueléticos. La depresión puede ser comórbida con ansiedad y otros trastornos psiquiátricos, así como con diabetes y otras enfermedades médicas. También se puede asociar con tratamientos médicos diversos, como con el fenobarbital para la epilepsia o la isotretinoína para el tratamiento del acné, antihipertensivos, corticosteroides, etc. No es infrecuente que la primera vez que acuden por ayuda se encuentran en medio de una crisis de tentativa de suicidio ⁽⁴⁾.

La falta de diagnóstico y tratamiento en niños menores de 7 años es un gran problema, en parte por que en este grupo de edad tiene una habilidad limitada para comunicar emociones y pensamientos negativos y por lo tanto tienen tendencia a la somatización. Así que no es raro que los niños con depresión presenten molestias y dolores generales, cefaleas o dolores abdominales. Además si los padres de los niños cursan con un cuadro depresivo mayor

tienden a minimizar los síntomas depresivos de los hijos ⁽⁷⁾.

La depresión es la mayor causa de morbilidad y mortalidad en niños y adolescentes (Fleming et al., 1990). Las fallas académicas y problemas de interrelación con pares son resultados comunes en niños y adolescentes con depresión ⁽⁹⁾.

El costo social y económico de la enfermedad crónica asociada al trastorno depresivo mayor en población pediátrica es alto y se puede prolongar en la vida adulta, incluyendo hospitalizaciones más frecuentes y bajo rendimiento educativo. Además un cuarto de los adolescentes con trastorno depresivo mayor desarrollan trastorno de abuso de sustancias y aproximadamente la mitad intenta suicidarse en algún momento de su vida ⁽¹⁾.

Los niños y adolescentes con trastornos depresivos están en alto riesgo de suicidio, trastorno de abuso de sustancias, embarazos tempranos, pobre rendimiento académico y alteración en la función psicosocial ⁽¹⁰⁾.

Unos 1857 adolescentes menores de 19 años cometieron suicidio en EU en 1999, de éstos, 242 tenían entre 10 y 14 años, y 1615 entre 15 y 19 años. En ambos grupos, los hombres consumaron el suicidio en cinco veces más que las mujeres. Más recientemente los rangos de adolescentes suicidas ha disminuido. El incremento de la prescripción de antidepresivos en adolescentes por los médicos de primer contacto y psiquiatras ha influido en este cambio positivo ⁽⁴⁾.

Tratamiento:

La psicoterapia ha sido tradicionalmente el tratamiento predominante para niños y adolescentes con depresión (Harrington et al., 1998). De acuerdo con los parámetros prácticos de la American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (AACAP), la psicoterapia debería ser el primer tratamiento en la mayoría de los niños y adolescentes con depresión (Birmaher et al., 1998), sin embargo, conocimientos empíricos sustentan que esta recomendación para el tratamiento es insuficiente. La AACAP recomienda que los antidepresivos pudieran ser considerados para niños y adolescentes con depresión severa,

resistente a la psicoterapia, o depresión bipolar (Birmaher et al., 1998). Los estudios clínicos demuestran que los ISRS son eficaces en el tratamiento de niños y adolescentes con depresión (Emslie et al., 1997; Emslie et al., 2002)⁽¹⁰⁾. La combinación de Fluoxetina y terapia cognitivo conductual fue efectiva en la mejoría del funcionamiento, la salud global y la calidad de vida en adolescentes deprimidos. La monoterapia con Fluoxetina solo mejoró el funcionamiento⁽¹¹⁾.

Tras la publicación de las guías de tratamiento de la American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (AACAP) en 1998, recomendando los ISRS como terapia de inicio en el trastorno depresivo mayor aumentó el número de pacientes que recibieron antidepresivos en un nuevo episodio de depresión de 5% en 1998 a 37% en 2002⁽¹²⁾.

El tratamiento farmacológico del trastorno depresivo mayor tiene por objetivo alcanzar la remisión y prevenir las recaídas y recurrencias, dice Birmaher. Los ISRS son los medicamentos de primera línea en la depresión a todas las edades por su perfil de eficacia y seguridad (efectos adversos mínimos). Alrededor del 50 a 60% de los pacientes responden a los ISRS, pero muchos no responden completamente. En base a su seguro perfil y la eficacia establecida en el tratamiento de adultos con trastorno depresivo mayor, los ISRS son citados rutinariamente como la mejor opción de tratamiento disponible para la depresión en niños y adolescentes. La evidencia acerca de la efectividad de los ISRS en la población pediátrica es limitada⁽¹³⁾. La Fluoxetina y actualmente el citalopram son los ISRS con mejor perfil de seguridad para esta población⁽¹⁴⁾. Aunque citalopram no ha mostrado resultados clínicos consistentes en todos los estudios⁽¹⁵⁾. Aunque el escitalopram también ha sido probado, no obstante que fue bien tolerado por los pacientes no causó mejoría clínica significativa⁽¹⁶⁾. La paroxetina no mostró ser más eficaz que el placebo para el tratamiento de trastorno depresivo en pacientes pediátricos en un estudio de 206 pacientes⁽¹⁷⁾.

Sin embargo, un estudio publicado demostró la superioridad de la Fluoxetina sobre el placebo en niños y adolescentes con TDM (Emslie et al., 1997). En ese estudio los rangos de respuesta de la Fluoxetina y el placebo se basaron en la escala Clinical Global

Impression (CGI), fueron de 56% y 33%, respectivamente. Aunque esta fue una diferencia significativa, más del 40% de los pacientes que recibieron medicamento se mantuvieron como no-respondedores y entre aquellos en quienes mejoraron, más del 66% tuvieron sintomatología depresiva residual (calificación de CDRS >28). Estos hallazgos sugieren la necesidad de alternativas de tratamiento adicionales en esta población ⁽⁹⁾.

Otro estudio en niños y adolescentes con TOC o depresión mostró que la farmacocinética de la Sertralina fue similar en pacientes de 6 a 17 años que la reportada en adultos (Alderman et al., 1998). Tierney et al. (1995) condujo una revisión retrospectiva del tratamiento abierto con Sertralina de 33 niños y adolescentes deprimidos el cual sugirió un 65% como rango de respuesta. Un estudio abierto en 13 adolescentes deprimidos también mostró eficacia de la Sertralina (McConville et al., 1996) ⁽¹³⁾.

La Sertralina recibió la aprobación para su uso en niños y adolescentes con Trastorno Obsesivo Compulsivo (TOC), basados en un estudio multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo (March et al., 1998) ⁽¹⁸⁾ no así se ha aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) su uso en niños con depresión.

En un estudio clínico multicéntrico, controlado con placebo en el que se trataron niños con TOC utilizando Sertralina, no se encontraron efectos secundarios a nivel cardiovascular (ni en el ECG, ni en el ritmo cardiaco, presión arterial ni frecuencia cardiaca) ⁽¹⁹⁾.

En algunos estudios, el uso de Fluoxetina en población pediátrica, ha sido generalmente bien tolerada, con efectos secundarios similares a los de los adultos; han sido reportados problemas gastrointestinales, insomnio, y activación conductual (Birmaher et al., 1994; Dummit et al., 1996; Geller et al., 1995; Jain et al., 1993; Riddle et al., 1992). La inquietud motriz y el insomnio fueron reportados en la mitad de los pacientes de un estudio, sin embargo las dosis de inicio fueron de 20-40 mg/día (Riddle et al., 1991). En una revisión retrospectiva, 21% de los niños y adolescentes presentaron activación conductual/descontrol durante el tratamiento, sin embargo 39% no tuvieron efectos secundarios (Geller et al., 1995). Un consejo, es iniciar, en los niños, con dosis bajas,

aumentando progresiva y lentamente ⁽²⁰⁾.

En un estudio de seguimiento a un año de niños y adolescentes tratados con Fluoxetina por 8 semanas 39% de los pacientes que se recobraron del episodio depresivo inicial tuvieron recurrencia, y 55% de ellos la tuvieron dentro de los siguientes 6 meses. Los rangos de recurrencia se han estimado entre 54% y 72% en estudios e seguimiento de 3 a 8 años ⁽²¹⁾.

En un estudio de Curry del 2006 los adolescentes más jóvenes y menos severamente afectados respondieron mejor al tratamiento agudo con Fluoxetina que los mayores, los más afectados o con múltiples comorbilidades ⁽²²⁾.

De la limitada experiencia clínica con Sertralina en niños y adolescentes, se han notado efectos secundarios similares a los encontrados en los adultos, siendo el malestar gastrointestinal (dolor abdominal, gas) y sedación leve los más comunes. A pesar de la limitada experiencia en pediatría, la Sertralina se prescribe frecuentemente cuando se busca un ISRS menos activador ⁽²⁰⁾.

Se ha reportado menores alteraciones cardiovasculares con el uso de los ISRS, siendo ésta una de las mayores ventajas sobre los antidepresivos tricíclicos, de uso frecuente en la población pediátrica. La literatura, sobre efectos cardiovasculares de los tricíclicos en niños, ha reportado un efecto “similar a la quinidina”, el cual puede resultar en conducción intracardiaca más lenta e incremento en el ritmo cardiaco (Bartels et al., 1991). No se han reportado cambios clínicamente significativos en el ECG en diferentes estudios de ISRS en adultos, específicamente, éstos no se han asociado con anormalidades de la conducción, efectos anticolinérgicos, o cambios en la presión arterial o en el pulso (Fisch, 1985; Nemeroff, 1993; Palmer and Benfield, 1994) ⁽²⁰⁾.

Bridge refiere que los beneficios de los antidepresivos son mayores que el riesgo de ideación e intentos suicidas, en niños con trastorno depresivo mayor, trastorno obsesivo compulsivo y otros trastornos de ansiedad diferentes al TOC, no obstante esto es más notable, en el caso de la depresión, con la Fluoxetina ⁽²³⁾. Se ha visto resultados beneficiosos con el uso de venlafaxina en adolescentes con trastorno depresivo mayor, no

así en niños con la misma patología ⁽²⁴⁾, además de buena tolerancia en esta población ⁽²⁵⁾.

Hasta hace poco tiempo se dio la debida importancia al cumplimiento terapéutico como parte integral y fundamental del proceso de atención sanitaria.

El cumplimiento terapéutico o adherencia terapéutica, tiene relevancia debido a que no obstante el llegar a establecer un diagnóstico acertado, con la ayuda de la tecnología actual y la pericia del clínico, así como contar con medios terapéuticos adecuados, entre los que destacan fármacos más efectivos y seguros en el tratamiento de los diferentes trastornos; no se llegaría a la recuperación del paciente si el cumplimiento terapéutico falla.

Lo anterior trasciende aún más cuando quienes tienen que llevar a cabo el cumplimiento terapéutico son niños y adolescentes, ya que debido a las características propias de sus etapas de desarrollo dependen de terceros, habitualmente de la familia nuclear, lo cual puede complicar aún más este proceso.

Planteamiento del problema

Los trastornos depresivos en los niños y adolescentes son motivo frecuente de atención psiquiátrica. Siendo sus principales manifestaciones: problemas en el área escolar, en la adaptación social, en el ámbito familiar; pudiendo llegar incluso al suicidio. El tratamiento farmacológico más usado en la actualidad en niños y adolescentes son los Antidepresivos Tricíclicos (ADT), sin embargo, su eficacia ha sido cuestionada; además, los ADT tienen efectos secundarios importantes, siendo más intensos con el incremento de la dosis, lo que provoca una pobre tolerancia y fácil abandono del tratamiento. Actualmente se cuenta con un grupo de antidepresivos como los ISRS, al cual pertenece la Sertralina y la Fluoxetina, los cuales han mostrado menores efectos secundarios, mayor tolerabilidad, buena respuesta terapéutica en depresión, y ausencia de efectos cardiológicos; lo que los hace efectivos y seguros, teniéndose medicamentos con mayor posibilidad de apego terapéutico y con menor riesgo para el paciente en comparación con los ADT. Siendo lo anterior de suma importancia, cuando quien padece depresión es un niño o adolescente con enfermedad crónica.

La Sertralina y Fluoxetina son considerados antidepresivos seguros, con buenas posibilidades de apego al tratamiento, buena respuesta terapéutica y menor riesgo que el tratamiento farmacológico convencional, a base de ADT, de la depresión en niños y adolescentes; hasta el momento solo la Fluoxetina ha sido aprobada por la FDA en el tratamiento de la depresión en niños y adolescentes. Con base en estos datos se plantea la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuáles son los resultados del uso de la Sertralina y Fluoxetina en el tratamiento de la depresión en niños y adolescente con enfermedad crónica?

Objetivos generales:

1.- Describir los resultados del uso de Sertralina y Fluoxetina en niños y adolescentes deprimidos con enfermedad crónica.

Objetivos específicos:

1. Describir las características generales de los niños y adolescentes con depresión y enfermedad crónica comórbida en quienes se usó Fluoxetina o Sertralina (edad, sexo, servicio que solicitó interconsulta).
2. Describir factores relacionados con el uso de Fluoxetina o Sertralina (dosis, tiempo de toma de medicamentos, mejoría, síntomas adversos).

Diseño el estudio:

Se trata de un estudio transversal, observacional, descriptivo y retrospectivo.

Tamaño de la muestra:

Se llevó a cabo mediante muestreo no probabilístico, por conveniencia de los investigadores, mediante la captación de casos consecutivos. Revisando 200 expedientes obtuvimos una n= 53.

VARIABLES A ESTUDIAR:

- 1 *Respuesta:* Mejoría de los síntomas por observación clínica. Variable cualitativa nominal dicotómica. Escala de medición: Si ó No.
- 2 *Efecto adverso:* Incluye aquellos síntomas que el paciente presenta tras la ingesta del medicamento y que se sabe son atribuibles al antidepresivo (cefalea, mareo, dolor abdominal, somnolencia, ansiedad, etc.). Variable cualitativa nominal dicotómica. Escala de medición: presente, ausente.
- 3 *El trastorno depresivo mayor:* Se caracteriza por uno o más episodios depresivos mayores (p. ej., al menos 2 semanas de estado de ánimo depresivo o pérdida de interés acompañados por al menos otros cuatro síntomas de depresión). Variable cualitativa ordinal.
- 4 *Enfermedad crónica:* Se entiende como aquella condición patológica mayor de 3 meses que limita o modifica las actividades habituales propia de la edad del niño y que puede tener repercusiones sociales y emocionales ⁽²⁶⁾. Variable cualitativa nominal.
- 5 *Mejoría al Tratamiento Antidepresivo.* Mejoría con el tratamiento antidepresivo (Sertralina o Fluoxetina) para adolescentes. Variable cualitativa nominal dicotómica. Escala de medición: si, no.

- 6 *Edad.* Es el periodo de tiempo transcurrido entre la fecha de nacimiento del paciente al momento del estudio, se consideran solo años cumplidos. Variable cuantitativa discreta. Escala de medición de 7 a 17 años.
- 7 *Género.* Es la condición fenotípica de hombre o mujer. Variable nominal, dicotómica. Escala de medición 1. Masculino 2. Femenino.
- 8 *Servicio que Solicita la Interconsulta:* Es el servicio que trata al paciente de su padecimiento o enfermedad crónica y que solicita la atención por el servicio de salud mental. Variable Nominal categórica.
- 9 *Motivo de la Interconsulta:* Son los síntomas que refiere el servicio tratante que ameritan el envío al servicio de salud mental. Variable nominal categórica multidimensional.
- 10 *Diagnóstico Médico:* Es el diagnóstico que el paciente tiene de otro servicio diferente a salud mental. Variable nominal categórica multidimensional.
- 11 *Duración del Tratamiento:* Es el tiempo en meses que el paciente se encuentra en tratamiento psiquiátrico en la unidad en que se realiza el estudio. Variable cuantitativa discreta. Se califica en meses de 1 a 20.
- 12 *Adherencia o Cumplimiento Terapéutico:* Es el cumplimiento, por parte del paciente, de las indicaciones médicas incluyendo: acudir a citas programadas, la toma del medicamento, entre otros; para fines del presente estudio solo se tomaron en cuenta estos aspectos. Variable nominal dicotómica: 1. Si o 2. No.
- 13 *Red de Apoyo:* Se entiende como la presencia de una persona significativa para el paciente que lo apoye y acompañe. Variable nominal dicotómica. Escala de medición: 1. Si 2. No.

UNIVERSO

Expedientes clínicos de niños y adolescentes con depresión comórbida a enfermedad crónica, atendidos en la consulta externa de salud mental del Hospital de Pediatría del CMN SXXI.

Criterios de inclusión

- 1 Expedientes clínicos de pacientes que acuden al servicio de consulta externa de Salud Mental del Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional Siglo XXI.
- 2 Ambos sexos.
- 3 Edad entre los 7 y 17 años.
- 4 Con diagnóstico de enfermedad crónica.
- 5 Con diagnóstico de trastorno depresivo realizado mediante la entrevista clínica por el paidopsiquiatra (basándose en los criterios de CIE-10 y DSM-IV).
- 6 Que hayan sido tratados a base de Fluoxetina o Sertralina.

Criterios de exclusión

- 1 Aquellos expedientes que cuenten con información insuficiente.

MATERIAL

Recursos humanos

Para realizar el estudio se requirió:

- 1 Paidopsiquiatra y Pediatra supervisores del área operativa.
- 2 Médico Residente de 4to. año examinador de los expedientes.
- 3 Personal de archivo.

Recursos financieros

Espacio físico: un consultorio médico (Institucional), uso de red institucional para acceder a

expediente clínico electrónico.

- 1 Los recursos financieros requeridos estarán a cargo de los investigadores responsables.

PROCEDIMIENTO:

1. Se seleccionaron los expedientes de pacientes atendidos en la consulta externa del servicio de Salud Mental del Hospital de Pediatría de CMN S XXI, dentro de rango de edad entre 7 a 17 años, con el diagnóstico clínico de trastorno depresivo (basándose en los criterios de CIE-10 y DSM-IV) y que fueron tratados con Fluoxetina o Sertralina en el periodo de 2006 y 2007 y que además contaban con el diagnóstico de una enfermedad crónica no psiquiátrica. Lo anterior fue extraído de los casos consecutivos vistos en este período de tiempo.
2. Se revisaron tanto expedientes de papel como en formato electrónico. Fueron solicitados al archivo clínico, por escrito y con tiempo suficiente, los expedientes a examinarse, cuyo número de afiliación y nombre del paciente se extrajo de la libreta de citas a psiquiatría.
3. Se analizaron diversas variables como edad, sexo, servicio que solicitó la interconsulta, diagnóstico de base y diagnóstico psiquiátrico, apego al tratamiento, y mejoría.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

El análisis estadístico se llevó a cabo mediante estadística descriptiva, con medidas de tendencia central y frecuencia de las diversas variables. Asimismo se utilizaron tablas y gráficos para presentación de resultados. Se utilizó el paquete estadístico SPSS v.15.0.

RESULTADOS

Se analizaron un total de 200 expedientes, tanto ordinarios como en formato electrónico, de los cuales 53 cumplieron criterios de inclusión, todos fueron de niños y adolescentes con el diagnóstico de depresión comórbida a enfermedad crónica; el 68% (n=36) correspondieron a sujetos de sexo femenino y 32 % (n=17) al sexo masculino (Tabla 1). La edad promedio

fue de 13 años, con una edad mínima de 7 y máxima de 17 años, de los cuales 20 pacientes fueron escolares por debajo de 12 años (Gráfica 1, Tabla 2). Del total de la muestra 62 % (n=33) fueron tratados con Fluoxetina, 54 % (n=29) con 10 mg/día y 7 % (n=4) con 20 mg/día; el 38 % (n=20) sujetos restantes se trataron con Sertralina, 35 % de ellos (n=19) con 25 mg/día y 2 % (n=1) con 50 mg/día (Gráfica 2 y Tabla 4). De los pacientes tratados con Fluoxetina mejoraron 73 % (n=24) y de los tratados con Sertralina mejoraron 90 % (n=18).

El diagnóstico de depresión fue realizado, mediante la entrevista clínica, por el médico psiquiatra especialista en niños y adolescentes, siendo la sintomatología más frecuente: irritabilidad, anhedonia, rechazo al tratamiento de la enfermedad crónica (negativa a acudir a consultas, procedimientos médicos, cambios del estilo de vida), desesperanza e ideas de muerte, así como disminución del rendimiento en las diferentes áreas (escolar, familia y social, etc.).

Asimismo, en el 66% (n=35) se registró buen apego al tratamiento antidepresivo, los restantes 44% (n=18) tenían mala adherencia terapéutica al no cumplieron con citas, o no tomar el medicamento por diversas causas (Tabla 5). Los pacientes recibieron un número de consultas variable, de una a 15, con una mediana de 5 consultas por paciente; el tiempo transcurrido, entre la primera (inicio del antidepresivo) y la segunda consulta fue de 20 días en promedio (Tabla 6).

Fueron 13 los servicios que solicitaron interconsulta, siendo endocrinología el servicio que más interconsultas pidió; 62 % (n=33), seguido por neurología con 5 % (n=3), luego, en menor frecuencia; urología, otorrinolaringología, cirugía maxilofacial y gastrocirugía con 3 % pacientes (n=2) derivados por servicio (Tabla 7). Las causas que motivaron su envío fueron síntomas afectivos en 62 % de los pacientes (n=33), mal apego terapéutico de la enfermedad crónica 15% (n=8) y 5 % (n=3) se enviaron por trastornos conductuales (Gráfica 3, Tabla 8). Los diagnósticos de los pacientes derivados para interconsulta fueron 37 % (n=20) con el diagnóstico de diabetes tipo 1. Hipotiroidismo, insuficiencia renal crónica, cefalea tensional y diabetes tipo 2 fueron con 3 % (n=2) de los casos cada uno los

que siguieron en frecuencia (Gráfica 4, Tabla 9).

Con respecto a la duración del tratamiento antidepresivo el tiempo fue desde uno hasta 20 meses con una mediana de 6 meses (Gráfica 5, Tabla 10).

En el 94 % (n=50) los expedientes se reportó la existencia de red de apoyo con los pacientes (Tabla 11).

En el 79 % (n=42) de los pacientes se describió mejoría del cuadro depresivo (Tabla 12).

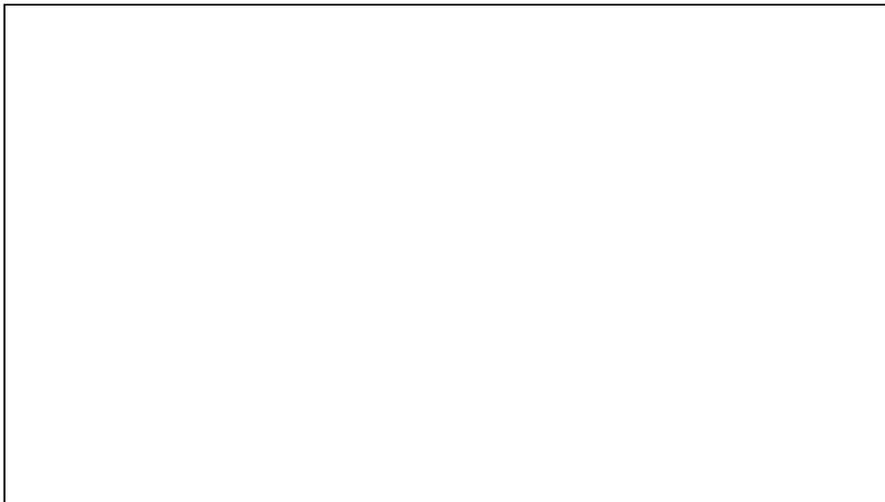
Solo en 11 casos se utilizó un psicofármaco adicional al antidepresivo, el clonazepam se usó en 11 % de los casos (n=6) y solo en los primeros 15 días por insomnio a dosis de 0.5 mg (Tabla 13). En el presente trabajo, solo se reportó efectos secundarios en 3 casos, siendo la cefalea intensa el síntoma reportado en 2 casos con Fluoxetina y el restante con Sertralina, lo que motivo a la suspensión temporal del antidepresivo.

Merece mención especial, que del total de la muestra el 41% (n=22) tenía el diagnóstico de diabetes (20 sujetos con tipo 1 y 2 pacientes con tipo 2). Asimismo, de los anteriores, 72% (n=16) correspondieron a mujeres y 28% (n=6) a hombres (Tabla 14). Al 59% (n=13) de este grupo se les trató con 25 mg de Sertralina obteniéndose mejoría en 92% (n=12), del restante 41% (n=9) que fue tratado con 10 mg de Fluoxetina, mejorando el 77% (n=7), (Tabla 15). La mejoría se presentó en el 100% (n=15) de los sujetos con adherencia al tratamiento antidepresivo y solo en 57% (n=4) de los que no la tuvieron. El promedio de duración del tratamiento antidepresivo fue 8 meses, dos meses más que el resto de la muestra de estudio (Tabla 16).

Tabla 1. **Sexo**

Sexo	Frecuencia	%
Masculino	17	32.1
Femenino	36	67.9
Total	53	100

Edad



Gráfica 1. **Edad de los pacientes**

Tabla 2. **Edad**

Edad	Casos	%
7	1	1.8
8	2	3.8
9	3	5.7
10	3	5.7
11	5	9.4
12	7	13.2
13	8	15.1
14	9	17.0
15	7	13.2
16	6	11.3
17	2	3.8
Total	53	100

Tabla 3. **Tratamiento**

Antidepresivo	Frecuencia	%
Fluoxetina	33	62.3
Sertralina	20	37.7
Total	53	100

Dosis y Tratamiento

Fluoxetina

Sertralina

Gráfica 2

Tabla 4. **Dosis**

Dosis (mg)	Frecuencia	%
10	29	54.7
20	4	7.5
25	19	35.8
50	1	1.9
Total	53	100

Tabla 5. **Adherencia a Antidepresivos**

Adherencia	Frecuencia	%
Si	35	66.0
No	18	34.0
Total	53	100

Tabla 6. **Consultas Recibidas**

No. Consultas	Frecuencia	%
1	7	13.2
2	6	11.3
3	3	5.7
4	6	11.3
5	8	15.1
6	9	17.0
7	4	7.5
8	3	5.7
9	3	5.7
11	2	3.8
14	1	1.9
15	1	1.9
Total	53	100

Tabla 7. **Servicio Solicitante**

Servicio	Frecuencia	%
Cardiología	1	1.9
Cirugía Maxilofacial	2	3.8
Endocrinología	33	62.3
Gastrocirugía	2	3.8
Gastroenterología	1	1.9
Infectología	1	1.9
Nefrología	2	3.8
Neurocirugía	2	3.8
Neurología	3	5.7
Otorrinolaringología	2	3.8
Pediatría	1	1.9
Reumatología	1	1.9
Urología	2	3.8
Total	53	100

Motivo de Interconsulta

Gráfica 3.

Tabla 8. **Motivo de Interconsulta**

Motivo	Frecuencia	%
Bajo rendimiento escolar	1	1.9
Cefalea	1	1.9
Cefalea tensional	1	1.9
Disfunción familiar	1	1.9
Epilepsia	1	1.9
Hiperactividad	2	3.8
Mal apego terapéutico	8	15.1
Problemas de aprendizaje	1	1.9
Síntomas afectivos	33	62.3
Trastorno conductual	3	5.7
Valorar CI y Dinámica Familiar	1	1.9
Total	53	100

Diagnóstico Médico

Gráfica 4

Tabla 9. **Diagnóstico Médico**

Diagnóstico	Frecuencia	%
Diabetes tipo 1	20	37.7
Diabetes tipo 2	2	3.8
Insuficiencia Renal Crónica	2	3.8
Hipotiroidismo	2	3.8
Macroadenoma Hipofisiario	1	1.9
PO Médula anclada	1	1.9
Síndrome Metabólico	1	1.9
Degeneración carcinomatosa de vena Porta	1	1.9
Obesidad y síndrome metabólico	1	1.9
Deficiencia de hormona del crecimiento	1	1.9
Gigantismo	1	1.9
Labio y paladar hendido	1	1.9
Sinusitis crónica	1	1.9
Hiperplasia suprarrenal congénita	1	1.9
Megaureter congénito	1	1.9
Quiste cuadrigeminal	1	1.9
Coartación de la aorta	1	1.9
Constipación crónica	1	1.9
Leptospirosis	1	1.9
Esclerodermia	1	1.9
Pseudocrisis	1	1.9
PO Meningioma	1	1.9
Cefalea tensional	1	1.9
Hipoplasia maxilar	1	1.9
Microadenoma Hipofisiario	1	1.9
Síndrome de Mennier	1	1.9
Alergia alimentaria	1	1.9
Hipertrigliceridemia familiar	1	1.9
Distonía focal	1	1.9
SIDA	1	1.9
Desnutrición leve	1	1.9
Total	53	100

Duración de Tratamiento

Gráfica 5

Tabla 10. Duración de Tratamiento

Meses	Frecuencia	%
1	12	22.6
2	4	7.5
3	1	1.9
4	3	5.7
5	5	9.4
6	6	11.3
7	3	5.7
8	5	9.4
9	2	3.8
10	2	3.8
11	2	3.8
12	2	3.8
13	1	1.9
15	1	1.9
16	2	3.8
18	1	1.9
20	1	1.9
Total	53	100

Tabla 11. **Red de Apoyo**

Red de Apoyo	Frecuencia	%
Si	50	94.3
No	3	5.7
Total	53	100

Tabla 12. **Mejoría**

Mejoría	Frecuencia	%
Si	42	79.2
No	11	20.8
Total	53	100

Tabla 13. **Medicamentos Asociados**

Psicofármaco	Frecuencia	%
Sin Psicofármaco Asociado	42	79.2
Clonazepam	6	11.3
Metilfenidato	2	3.8
Valproato de Mg	2	3.8
Risperidona	1	1.9
Total	53	100

Tabla 14. **Pacientes con diabetes**

Sexo	Frecuencia	%
Masculino	6	27.3
Femenino	16	72.7
Total	22	100

Tabla 15. **Mejoría con antidepresivo de pacientes con diabetes**

	Mejoría		
	Si	No	
Fluoxetina	7	2	9
Sertralina	12	1	13
Total	19	3	22

Tabla 16. **Relación de adherencia al antidepresivo y mejoría de pacientes con diabetes**

	Mejoría		
	Si	No	
Si	15	0	15
No	4	3	7
Total	19	3	22

DISCUSIÓN

La prescripción de psicofármacos en el niño y adolescente con depresión asociada a enfermedad médica supone un reto en la práctica clínica, ya que la enfermedad crónica se ha descrito como un factor de riesgo para depresión ^(27, 28), en donde la consideración riesgo/beneficio constituye el factor más importante en la toma de decisión para el uso de estos fármacos, además de otros factores como la edad del niño, su nivel de desarrollo, la patología de base (enfermedad crónica), el estado metabólico y hemodinámico así como los fármacos prescritos por otros especialistas y su posible interacción con éstos, son aspectos importantes a tomarse en cuenta ante esta población pediátrica altamente vulnerable.

Aunque el uso de psicofármacos antidepresivos en la población infantil es controvertida ⁽²⁹⁾, ha ido en aumento en la última década, la utilización de los mismos fue primeramente llevada a cabo teniendo como referencia la experiencia, producto de investigaciones y práctica clínica, con adultos en donde ha sido confirmada su eficacia y seguridad; no obstante, solo en los últimos años, aunque de manera limitada, se han realizado ensayos clínicos controlados en la población pediátrica, lo anterior debido a las consideraciones éticas implicadas ^(5, 9, 15, 16, 17, 18, 24, 25). Aparte de lo ya expuesto, la situación se complica cuando, además de ser un niño o adolescente el que presenta depresión, tiene también una enfermedad crónica; lo cual explica el porque no se han llevado a cabo ensayos clínicos controlados en niños y adolescentes con depresión asociada a enfermedad crónica.

Por lo antes comentado, en el presente estudio, no obstante las limitaciones del mismo (diseño observacional, descriptivo, transversal y retrospectivo) se describen aspectos importantes en torno al uso de antidepresivos (Fluoxetina y Sertralina) en niños y adolescentes con depresión comórbida a enfermedad crónica; la muestra estuvo constituida por 53 casos, en donde el 68% correspondían al género femenino y 32% al masculino, esta relación puede ser consecuencia de los aspectos epidemiológicos universalmente referidos para la depresión en adolescentes, teniendo una relación mujer/hombre de 2:1, como la encontrada en otros estudios ⁽⁶⁾.

El diagnóstico de depresión, según constaba en el expediente clínico, fue realizado por médico psiquiatra especialista en niños y adolescentes, siendo la sintomatología más frecuente: irritabilidad, anhedonia, desesperanza, rechazo a tratamiento, así como disminución del rendimiento en las diferentes áreas del desarrollo, e ideas de muerte (pasivas en la mayoría de los casos); sintomatología que marca diferencia con los síntomas que frecuentemente se traslapan, entre los cuadros depresivos y la sintomatología derivada de la enfermedad médica de base ⁽³⁰⁾. Los servicios que solicitaron interconsulta psiquiátrica fueron: endocrinología en el 62 % de los casos, el resto dividido entre los servicios de neurología, urología, otorrinolaringología, cirugía máxilofacial y gastrocirugía.

Respecto a Sertralina y Fluoxetina, su uso ha sido aprobado en población infantil a partir de los 6 años, asimismo en ensayos clínicos controlados de niños con depresión sin enfermedad médica asociada, la dosis utilizada ha sido semejante a la utilizada en adultos, teniendo como fundamento su buena tolerabilidad y su metabolismo acelerado, favoreciendo esto último la eliminación de los psicofármacos ⁽³¹⁾. No obstante cuando el niño padece una enfermedad crónica y están comprometidas las vías metabólicas (sobre todo de eliminación) se recomienda el manejo de dosis menores a las habituales, e incluso hay estudios que sugieren que dosis de Fluoxetina como las que usamos serían adecuadas para el manejo de algunos adolescentes ⁽³²⁾; en el presente estudio, la dosis utilizada fue de 10 mg de Fluoxetina y 25 mg de Sertralina, estas dosis se usaron en el 90 % de los casos, obteniéndose una mejoría del cuadro depresivo en el 79 % de los casos, que es un poco mayor a la encontrada en la literatura con diversos ISRS ^(1, 33), sin diferencia entre hombres y mujeres.

Referente a la aceptación del antidepresivo, por parte del propio paciente y del familiar responsable (generalmente los padres), como punto de partida para el establecimiento de una adecuada adherencia al psicofármaco, se debe informar y explicar de manera apropiada lo referente al padecimiento actual (depresión), así como lo relacionado con el antidepresivo (haciendo énfasis en la seguridad del mismo, en torno a la no generación de dependencia y tolerancia), argumentándose que no se incrementará la dosis con el paso del tiempo, que no habrá síndrome de abstinencia tras la suspensión gradual del mismo, o el día

en que no lo tome, así como baja frecuencia de síntomas adversos o secundarios, y sobre todo el beneficio que puede representar, no solo para la mejora de la depresión, sino para la mejora de la calidad de vida del niño a pesar de la enfermedad crónica, indispensable para su sano desarrollo, además de informarle la necesidad de monitorizar al paciente en cuanto al riesgo suicida ⁽³⁴⁾. Aunque lo anterior no consta explícitamente en el expediente clínico, es parte fundamental de la consulta paidopsiquiátrica. En relación a lo anterior y para fines del presente estudio, como adherencia o apego al tratamiento se tomó en cuenta la constancia en la toma de el antidepresivo y el cumplir con sus citas en el servicio de salud mental, obteniendo como resultado que el 66 % de los pacientes tuvieron adherencia, y de estos en el 94 % se reportó mejoría, en comparación con el 34 % de los pacientes sin adherencia en quienes la mejoría solo fue del 50%. La duración del tratamiento con antidepresivo fue de 6 meses en promedio, aunque en cerca del 50% la duración del tratamiento osciló entre 6 y 12 meses, lo cual corresponde a los estándares en relación al uso habitual de los antidepresivos, tanto en niños como en adultos deprimidos sin enfermedad médica asociada.

Si bien la mejoría del cuadro depresivo, registrada en el presente estudio, dadas las características del diseño del mismo, no se puede aseverar que fue efecto o resultado directo del antidepresivo, puesto que existen factores moderadores que escaparon a la evaluación en este estudio ⁽²²⁾, sí fue corroborada y registrada aproximadamente 20 días después de haberse iniciado el fármaco, situación que contribuyó a la confianza, por parte del propio paciente como del familiar, en el uso del antidepresivo. No obstante, es importante considerar que entre otros factores, como la propia capacidad adaptativa del paciente, la mejoría en la sintomatología o control de la enfermedad médica de base, red de apoyo familiar y social, así como la propia historia natural de la enfermedad; son variables importantes que pueden contribuir a la mejoría del cuadro depresivo de los pacientes, variables que en el presente trabajo no fue posible controlar.

En cuanto a los efectos secundarios reportados, solo se presentaron en tres casos (cefalea intensa), que concuerdan con otros estudios ⁽³²⁾, sin embargo otros autores refieren en un metaanálisis la activación y el vómito como los efectos secundarios más frecuentes ⁽³⁵⁾,

éstos en primer lugar pueden estar justificados por la elevada selectividad de los ISRS, en comparación con los antidepresivos tricíclicos, o bien remarcaría la baja frecuencia de presentación en la población infantil (sugiriendo mayor tolerabilidad a los mismos), o puede explicarse por la utilización de dosis bajas del antidepresivo, no obstante, en los pacientes que solo acudieron a la primera cita, se desconoce si hubo efectos adversos, y si esto motivó la falta continuidad de las citas.

La asociación de diabetes y depresión es bien conocida aunque poco estudiada en niños y adolescentes en quienes presenta características diferentes a las que se observan en los adultos en quienes se piensa que hay una alteración en el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal y que no se ha documentado en los adolescentes ⁽³⁶⁾, sin embargo, la frecuencia de mas del 20% de afectación de niños con diabetes que presentan depresión ⁽³⁷⁾, hacen de esta asociación un foco rojo de particular importancia.

CONCLUSIONES:

No obstante las limitaciones del estudio, es un reflejo fiel de la experiencia del servicio de Salud Mental en donde se resalta la alta comorbilidad de diabetes con depresión, así como un gran porcentaje de mejoría y buena tolerabilidad de Fluoxetina y de Sertralina.

Además la mejoría se alcanzó con dosis menores a las recomendadas habitualmente, lo que puede haber influido en la ausencia de efectos secundarios.

Los datos que motivaron el envío de los pacientes al servicio fueron síntomas afectivos y la falta de adherencia al tratamiento del padecimiento de base lo que trae como consecuencia una evolución inadecuada de tal padecimiento y en donde se puede influir con el tratamiento antidepresivo, sin embargo en el presente estudio no se puede aseverar tal hecho.

Queda de manifiesto la importancia que tiene la identificación de la depresión en esta población ya que el tratamiento es de mucho beneficio y con baja incidencia de efectos

secundarios.

Bibliografía:

1. Wagner K D, Ambrosini P, Rynn M, Wohlberg C, Yang R, Greenbaum M S., Childress A, Donnelly C, Deas D, Efficacy of sertraline in treatment of children and adolescents with major depressive disorder. Two randomized controlled trials. JAMA. 2003; 290: 1033-1041.
2. Emslie G J, Hughes C W., M. Crismon L, Lopez M, Pliszka S, Toprac Ma G., Boemer C. A Feasibility Study of the Childhood Depression Medication Algorithm: The Texas Children's Medication Algorithm Project (CMAP). J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry, 2004; 43(5):519-527.
3. Luby J L., Heffelfinger A K., Mrakotsky C, Hessler M J., Brown K M., Hilderbrand T. Preschool Major Depressive Disorder: Preliminary Validation for Developmentally Modified DSM-IV Criteria; J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry, 2002, 41 (8): 928-937.
4. Lamberg L M. Multifaceted treatment aids depressed young; JAMA. 2002; 288, 11;1337-1341.
5. Hughes CW, Emslie GJ, Crismon ML, Wagner KD, Birmaher B, Geller B Pliszka SR, Ryan ND, Strober M, Trivedi MH, Toprac MG, Sedillo, AM, Llana ME, Lopez M, Rush AJ: The Texas Consensus Conference Panel On Medication Treatment Of Childhood Major Depressive Disorder; Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry. 1999;38(11):1442-1454.
6. Saluja G, Iachan R, Scheidt PC, Overpeck MD, Sun W, Giedd JN: Prevalence of and Risk Factors for Depressive Symptoms Among Young Adolescents Arch Pediatr Adolesc Med. 2004;158:760-765
7. Bhatia SK, Bhatia SC, Childhood and Adolescent Depression. Am Fam Physician 2007, 75:73-80.
8. Cheung AH, Dewa CS. Mental Health Service Use Among Adolescents and Young Adults With Major Depressive Disorder and Suicidality. Canadian Journal of

Psychiatry. 2007, 52:228-232.

9. 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;54:1031-1037
10. Olfson M, Gameroff M, Marcus S, Waslick B: Outpatient treatment of child and adolescents depression in Unites States; *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60:1236-1242.
11. Vitiello B, Rohde P, Silva S, Wells K, Casat C, Waslick B, Simona A, Reinecke M, Séller E, Kratochvil C, Walkup J, Pathak S, Robins M, March J. Functioning and Quality of Life in the Treatment for Adolescents With Depression Study (TADS). *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*. 2006, 45(12):1419-1426.
12. Kratochvil CJ, Vitiello B, Walkup J, Emslie G, Waslick BD, Séller EB, Burke WJ, March JS. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors in Pediatric Depression: Is the Balance Between Benefits and Risks Favorable? *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2006, 16:11–24.
13. Birmaher B, Ryan ND, Williamson DE, Brent DA, Kaufman J, Dahl RE, Perel J, Nelson B: Childhood and Adolescent Depression: A Review of the Past 10 Years. . *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 1996, 35(11):1427-1439
14. Wallace AE, Neily J, William WB, Friedman MJ. A Cumulative Meta-Analysis of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors in Pediatric Depression: Did Unpublished Studies Influence the Efficacy/Safety Debate? *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2006, 16: 37–58
15. Knorrning AL, Olsson GI, Thomsen PH, Lemming OM, Hulten A, A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study of Citalopram in Adolescents With Major Depressive Disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2006, 26:311–315
16. 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(3):280-288.
17. Emslie GJ, Wagner KD, Kutcher S, Krulewicz S, Fong R, Carpenter DJ, Lipschitz A, Machin A, Wilkinson C. Paroxetine Treatment in Children and Adolescents With Major Depressive Disorder: A Randomized, Multicenter, Double-Blind,

- Placebo-Controlled Trial. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry.* 2006, 45(6):709-719.
18. Ambrosini PJ, Wagner KD, Biederman J, Glick I, Tan C, Elia J, Hebel JR, Rabinovich H, Lock J, Geller D: Multicenter Open-Label Sertraline Study in Adolescent Outpatients With Major Depression; *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry,* 1999, 38(5):566-572.
 19. Wilens TE, Biederman J, March JS, Wolkow R, Fine CS, Millstein RB, Faraone SV, Geller D, Spencer TJ: Absence of Cardiovascular Adverse Effects of Sertraline in Children and Adolescents; *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry,* 1999, 38(5):573-577.
 20. 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(6):725-736
 21. Rynn M, Wagner KD, Donnelly C, Ambrosini P, Wohlberg CJ, Landau P, Yang R, Long-Term Sertraline Treatment of Children and Adolescents with Major Depressive Disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol,* 2006, 16:103-116.
 22. Curry J, Rohde P, Simona A, Silva S, Vitiello B, Kratochvil C, Reinecke M, Feeny N, Wells K, Pathak S, Weller E, Rosenberg D, Kennard B, Robins M, Ginsburg G, March J, The TADS Team. Predictors and Moderators of Acute Outcome in the Treatment for Adolescents With Depression Study (TADS). *J Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry.* 2006, 45(12):1427-1439.
 23. Bridge J, Iyengar S, Salary CB, Barbe RP, Birmaher B, Pincus HA, Ren L, Brent DA. Clinical Response and Risk for Reported Suicidal Ideation and Suicide Attempts in Pediatric Antidepressant Treatment. *JAMA.* 2007, 297:1683-1696.
 24. Emslie GJ, Findling RL, Yeung PP, Kunz NR, Li Y. Venlafaxine ER for the Treatment of Pediatric Subjects With Depression: Results of Two Placebo-Controlled Trials. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatr.* 2007, 46(4):479-488.
 25. Rynn MA; Riddle MA; Yeung PP; Kunz NR. Efficacy and Safety of Extended-Release Venlafaxine in the Treatment of Generalized Anxiety Disorder in children and Adolescents: Two Placebo-Controlled Trials. *The American Journal of Psychiatry.* 2007, 164:290-300.

26. Perrin C., Ellen et al. Issues involved in the definition and classification of chronic health conditions. *Pediatrics* 91 (4): 787-793, 1993.
27. Bhatia S, Bhatia S C. Childhood and Adolescent Depression. *Am Fam Physician* 2007;75:73-80, 83-4.
28. Pradhan P V, Shah H, Rao P, Ashturkar D, Ghaisas P. Psychopathology and Self-esteem in Chronic Illness. *Indian J Pediatr* 2003; 79 (2): 135-138.
29. Whittington C J, 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: 1341–45
30. Shemesh E, Bartell A, Newcorn J. Assessment and treatment of depressive disorders in medically ill children. *Curr Psychiatry Rep*. 2002 4:88–92
31. Axelson D A, Perel J M, Birmaher B, Rudolph G R, Nuss S, Bridge J, Brent D A. Sertraline Pharmacokinetics and Dynamics in Adolescents. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 2002, 41(9):1037–1044.
32. Emslie G J, Heiligenstein J H, Wagner K D, Hoog S L, Ernest D E, Brown E, Nilsson M, Jacobson J G. Fluoxetine for Acute Treatment of Depression in Children and Adolescents: A Placebo-Controlled, Randomized Clinical Trial. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 2002, 41(10):1205–1215.
33. Hammerness P G, Vivas F M, Geller D A. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors In Pediatric Psychopharmacology: A Review Of The Evidence. *J Pediatr* 2006;148:158-65.
34. Hughes C W, Emslie G J, Crismon L, Posner K, Birmaher B, Ryan N, Jensen P, Curry J, Vitiello B, Lopez M, Shon S P, Pliszka S R, Trivedi M H, And The Texas Consensus Conference Panel On Medication Treatment Of Childhood Major Depressive Disorder. Texas Children’s Medication Algorithm Project: Update From Texas Consensus Conference Panel on Medication Treatment of Childhood Major Depressive Disorder. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 2007;46(6):667-686.
35. Safer D J, Zito J M. Treatment-Emergent Adverse Events from Selective Serotonin Reuptake Inhibitors by Age Group: Children versus Adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2006;16:159–169.
36. Feder A, Coplan J D, Goetz R R, Mathew S J, Pine D S, Dahl R E, Ryan N D,

Greenwald S, Weissman M M. Twenty-Four-Hour Cortisol Secretion Patterns In Prepuberal Children With Anxiety Or Depressive Disorders. *Biol Psychiatry* 2004;56:198–204

37. Grey M, Whittemore R, Tamborlane W. Depression in Type 1 diabetes in children: Natural history and correlates. *Journal of Psychosomatic Research* 53 (2002) 907–911.