

## EFFECTOS SECUNDARIOS DE LOS MEDICAMENTOS EN NIÑOS Y ADOLESCENTES CON SÍNDROME ANSIOSO DEPRESIVO: REVISIÓN NARRATIVA CON BÚSQUEDA SISTEMATIZADA

A narrative review with systematic search of side effects of medications in children and adolescents with anxiety-depression syndrome.

 Natalia Belén Domínguez Morales <sup>(1)</sup>  
natalia06bel@gmail.com

 Odalis Cecibeli Duchicela Huilcarema <sup>(1)</sup>  
ocduchicela@puce.edu.ec

 Nelly Patricia Acosta-Vargas <sup>(2)</sup>  
patricia.acosta@udla.edu.ec

 Emilia Carolina Escalante Mejía <sup>(1)</sup>  
emi\_escalante@hotmail.com

 Steffy Valeria Escobar Chiriboga <sup>(1)</sup>  
svescobar@puce.edu.ec

 Erika Karina Quishpe-Narváez <sup>(1) \*</sup>  
ekquishpen@puce.edu.ec

 Ariadna Dávila Olmedo <sup>(1)</sup>  
adavilao@puce.edu.ec

 Gloria Filomena Acosta-Vargas <sup>(1)</sup>  
gfacosta@puce.edu.ec

<sup>(1)</sup> Filiación de los autores 1 a 6 y 8: carrera de Medicina/Sede Quito, Facultad de Salud y Bienestar, Pontificia Universidad Católica del Ecuador, Quito, Ecuador.

<sup>(2)</sup> PFiliación del autor 7: Centro de Informática/ Sede Quito, Universidad de Las Américas, Quito, Ecuador.

**Autor de correspondencia:**

Correo electrónico: ekquishpen@puce.edu.ec / Teléfono: +593 997665810

### RESUMEN

**Introducción:** El uso creciente de antidepresivos en población pediátrica obliga a comprender su perfil de seguridad para equilibrar beneficios y riesgos del tratamiento. **Objetivo:** Determinar la frecuencia y gravedad de los efectos adversos asociados al tratamiento farmacológico del síndrome ansioso-depresivo en niños y adolescentes. **Métodos:** Revisión narrativa con búsqueda sistemática de artículos en inglés y español, sin restricción de fecha, identificados en PubMed, ScienceDirect, Scopus, EBSCO, Research4Life, SciELO, Digitalia y Redalyc (búsqueda: 14–15 agosto 2023). Dos revisores seleccionaron y extrajeron datos de forma independiente y un tercero resolvió discrepancias. Se describieron fármacos utilizados, tipo de estudio y eventos adversos reportados. **Resultados:** De 68 referencias identificadas, 12 cumplieron los criterios de inclusión. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), especialmente la fluoxetina, fueron los fármacos más estudiados y utilizados. Los efectos adversos más frecuentes fueron cefalea y alteraciones gastrointestinales (náuseas, dolor abdominal, vómito, hiporexia [disminución del apetito] y diarrea), observados principalmente durante los tres primeros meses de tratamiento. Se notificaron efectos adversos poco frecuentes, pero clínicamente relevantes, como tics motores graves y episodios de manía/hipomanía. **Conclusiones:** En niños y adolescentes con síndrome ansioso-depresivo, los ISRS mantienen una relación favorable entre eficacia y seguridad, aunque los efectos adversos son comunes y requieren monitorización clínica estrecha al inicio del tratamiento. La identificación temprana de eventos raros y potencialmente graves refuerza la necesidad de vigilancia farmacológica pediátrica y de estudios multicéntricos que incluyan poblaciones latinoamericanas para mejorar la toma de decisiones clínicas.

**Palabras claves:** Antidepresivos; Toxicidad de Medicamentos; Trastorno Depresivo; Trastornos de Ansiedad; Adolescente.

### ABSTRACT

**Introduction:** The growing use of antidepressants in children and adolescents highlights the need to understand their safety profile to balance treatment benefits and risks. **Objective:** To determine the frequency and severity of side effects associated with pharmacological treatment of anxiety-depressive syndrome in children and adolescents. **Methods:** Narrative review with systematic search of articles in English and Spanish, without date restrictions, identified in PubMed, ScienceDirect, Scopus, EBSCO, Research4Life, SciELO, Digitalia, and Redalyc (search: August 14–15, 2023). Two reviewers independently selected and extracted data, and a third reviewer resolved discrepancies. The drugs used, type of study, and adverse events reported were described. **Results:** Of 68 records identified, 12 met inclusion criteria. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), particularly fluoxetine, were the most frequently studied and prescribed drugs. The most common adverse events were headache and gastrointestinal symptoms (nausea, abdominal pain, vomiting, hyporexia and diarrhea), mainly during the first three months of treatment. Rare but clinically relevant adverse events, such as severe motor tics and manic/hypomanic episodes, were also reported. **Conclusions:** In children and adolescents with anxiety-depressive syndrome, SSRIs show a favorable balance between efficacy and safety; however, adverse events are common and require close clinical monitoring at treatment onset. The early identification of rare and potentially serious events underscores the need for pediatric pharmacovigilance and multicenter studies including Latin American populations to support clinical decision-making.

**Keywords:** Antidepressive Agents; Drug Toxicity; Depressive Disorder; Anxiety Disorders; Adolescent.

## 1. Introducción

Durante la última década se ha observado un aumento de la prevalencia de trastornos mentales en población pediátrica. Según el Estado Mundial de la Infancia 2021 publicado por UNICEF, 89 millones de varones y 77 millones de mujeres adolescentes de entre 10 y 19 años viven con un trastorno mental, principalmente ansiedad y/o depresión (1,2). No obstante, estas estimaciones podrían estar subvaloradas debido al subdiagnóstico, especialmente en países en desarrollo, donde el acceso a servicios de salud mental es limitado (3–6). Este panorama reviste particular relevancia debido al riesgo asociado de conductas suicidas, que constituyen una causa importante de mortalidad en adolescentes (3,9–11).

La evidencia epidemiológica indica que estos trastornos suelen iniciar durante la infancia o la adolescencia media, con mayor expresión clínica de ansiedad y trastornos del estado de ánimo entre los 15 y 17 años, según encuestas internacionales basadas en criterios CIE-10 y DSM-IV (7,8). El abordaje terapéutico incluye intervenciones psicoterapéuticas, como la terapia cognitivo-conductual o la terapia interpersonal, y tratamiento farmacológico, fundamentalmente con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), cuya utilización depende de la gravedad clínica (12,13).

En este contexto, resulta relevante considerar los efectos adversos de los medicamentos utilizados para el síndrome ansioso-depresivo en adolescentes, debido a su impacto potencial sobre la adherencia terapéutica, la individualización del tratamiento y la calidad de vida (14,15). La tolerabilidad de los antidepresivos en población pediátrica continúa insuficientemente documentada, debido a limitaciones metodológicas relacionadas con duración del seguimiento, notificación de eventos adversos y selección de participantes (16–19).

Esta revisión sistemática se orienta hacia la síntesis de la evidencia disponible sobre seguridad farmacológica en esta población, lo cual aclara varios factores sobre el manejo de estas enfermedades psiquiátricas que son de alta prevalencia en la población adolescente (20,21). De esta forma poder ofrecer más información a los niños usuarios de estos medicamentos y a sus cuidadores; pensando de esta manera evitar el fracaso de la terapéutica por falla en la adhesión del régimen farmacológico. También para aportar

en el manejo farmacológico para el síndrome ansioso depresivo y la toma de decisiones sobre cuál fármaco escoger según su perfil de efectos adversos.

En este contexto, la pregunta de investigación que guía este trabajo es: **¿Cuál es la frecuencia y gravedad de los efectos adversos asociados al uso de antidepresivos en niños y adolescentes con síndrome ansioso-depresivo, según los estudios clínicos publicados?**

Se anticipa que los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) concentran la mayor evidencia y que los eventos adversos gastrointestinales y neurológicos constituyen los más reportados en esta población.

Con base en ello, el objetivo de esta revisión sistemática es **determinar la frecuencia y gravedad de los efectos adversos del tratamiento farmacológico para el síndrome ansioso-depresivo en niños y adolescentes**, describiendo los fármacos implicados, los tipos de eventos adversos informados y su relevancia clínica para la práctica pediátrica y de salud mental. El tratamiento farmacológico en salud mental pediátrica implica también consideraciones éticas relacionadas con consentimiento informado, comunicación con cuidadores y minimización de riesgos.

## 2. Métodos

Revisión narrativa con búsqueda sistemática con metodología PRISMA.

### 2.1 Criterios de elegibilidad

Se incluyeron estudios observacionales, ensayos, reportes de caso y revisiones sistemáticas que analizaron los efectos adversos de los antidepresivos en niños y adolescentes con síndrome ansioso-depresivo. La inclusión de revisiones sistemáticas obedeció al objetivo de sintetizar efectos adversos relevantes en población pediátrica, aun cuando algunos estudios derivaban de fuentes secundarias. Se excluyeron revisiones de literatura, estudios en adultos o en patologías distintas.

### 2.2 Fuentes de información

La búsqueda de artículos se realizó el 14 y 15 de agosto del 2023 en las bases de datos Pubmed, Science Direct, Scopus, EBSCO, Research4life,

Scielo, Digitalia y Redalyc. El idioma de los artículos incluidos son el inglés y español. Además, no se establecieron límites en las fechas de publicación.

### 2.3 Estrategias de búsqueda

En idioma inglés se usó como palabras claves los términos MESH: adolescent AND anxious AND depressive AND syndrome AND medication AND side AND effects. En español fueron adolescentes AND síndrome AND ansioso AND depresivo AND efectos AND adversos AND medicaciones.

Las diversas publicaciones encontradas fueron exportadas en formato RIS y posteriormente cargados a la herramienta Rayyan AI. Se recopiló un conjunto de 68 artículos, que fueron sometidos al proceso recomendado en PRISMA, como se ve en la figura 1.

### 2.4 Proceso de selección de estudios

Durante el proceso de depuración se identificó la presencia de 4 literaturas duplicadas, conservando únicamente aquellos artículos más completos entre los que presentaban similitud. A partir del conjunto resultante de 68 artículos, se ejecutó un proceso de revisión manual realizado por 2 investigadores, con el propósito de conducir un análisis riguroso de la información, lo cual conlleva a la exclusión de 48 literaturas que carecían de pertinencia en relación a la pregunta de investigación junto con la participación de un tercer investigador en los casos de conflictos durante la inclusión de literatura.

### 2.5 Proceso de extracción de los datos

Dentro de los artículos que no fueron tomados en cuenta los criterios de exclusión fueron aquellos

cuyo diseño de investigación eran revisiones de literatura o tenían como población a personas adultas, patologías distintas del síndrome ansioso depresivo o uso de fármacos para otras patologías psiquiátricas también fueron excluidos. Como resultado último de este proceder, se incorporaron 12 artículos que conformaron la base de la revisión sistemática. Estos 12 artículos cumplieron con los criterios de inclusión que están sujetos al tema y objetivo abarcando los efectos secundarios o adversos del tratamiento farmacológico para el síndrome ansioso y/o depresivo en pacientes pediátricos y adolescentes.

### 2.6 Síntesis de datos y análisis:

Debido a la heterogeneidad clínica y metodológica de los estudios incluidos (población, tipo de antidepressivo, dosis, duración del tratamiento, definición y medición de eventos adversos, y diseño), no se realizó metaanálisis. En su lugar, se efectuó una síntesis narrativa de los resultados, de acuerdo con las recomendaciones PRISMA para revisiones sin metaanálisis.

### 2.7 Valoración crítica

Los artículos incluidos fueron examinados para identificar la presencia de sesgos. La mayoría de los estudios que se incluyeron tenían un riesgo bajo de sesgo, por lo que los resultados de los artículos no se han visto afectados por cegamiento. El riesgo de sesgo se documenta en la Tabla 1. Además, varios de los estudios fueron aleatorizados, indicando con mayor certeza que la información expuesta es confiable. Debido a que esta es una revisión secundaria, no requirió de la aplicación de un consentimiento informado ni aprobación del comité de ética.

Tabla 1: Elementos para valoración del sesgo de publicación

| Artículo                                                                                              | Sesgo de Publicación                                                                                                                                                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Vaswani, M., et al                                                                                    | Los conflictos de intereses no aparecen descritos en el artículo                                                                                                                                                                   |
| Arasu, R., et al.                                                                                     | Sin acceso al artículo completo                                                                                                                                                                                                    |
| Strawn, J. R., Mills, J. A., Poweleit, E. A., Ramsey, L. B., & Croarkin, P. E.                        | Revela completamente la financiación y el apoyo que ha recibido cada uno de los autores y qué organización ha dado ese apoyo. También declara que no tienen ningún conflicto de intereses en el momento del desarrollo del estudio |
| Korczak, D. J., Canadian Paediatric Society, & Mental Health and Developmental Disabilities Committee | Los conflictos de intereses no aparecen descritos en el artículo                                                                                                                                                                   |
| Simeon, J. G., & Ferguson, H. B.                                                                      | Existe un pequeño reconocimiento de apoyo de la empresa UpJohn                                                                                                                                                                     |
| Nixon, M.K., et al.                                                                                   | Los conflictos de intereses no aparecen descritos en el artículo                                                                                                                                                                   |

|                                      |                                                                                                                                                                                                                                    |
|--------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Findling, R.L., et al.               | Revela completamente la financiación y el apoyo que ha recibido cada uno de los autores y qué organización ha dado ese apoyo. También declara que no tienen ningún conflicto de intereses en el momento del desarrollo del estudio |
| Hetrick, S.E., et al.                | Explica extensamente los posibles sesgos de investigación, especialmente en la selección de artículos para la revisión.                                                                                                            |
| Mosheva, M., et al.                  | El estudio afirma que no existían intereses financieros contrapuestos.                                                                                                                                                             |
| Zadrozny Gouvêa da Costa, C., et al. | El estudio afirma que no existían intereses financieros contrapuestos.                                                                                                                                                             |
| Shirman, S., et al.                  | Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses o sesgos de publicación                                                                                                                                                |

## 2.8 Consideraciones Éticas

Todos los artículos fueron considerados inicialmente sin discriminación, tamizados luego por criterios de inclusión y exclusión.

## 2.9 Limitaciones

Este estudio presenta algunas limitaciones que deben considerarse al interpretar los hallazgos. En primer lugar, se incluyeron revisiones sistemáticas dentro del conjunto de estudios analizados. Esta decisión es compatible con una revisión narrativa con búsqueda sistematizada, aunque difiere del enfoque tradicional de las revisiones sistemáticas de estudios primarios descrito en PRISMA. Si bien permitió incorporar una mayor amplitud de información respecto a los eventos adversos descritos en población pediátrica, es posible que haya generado duplicación indirecta de datos y un mayor grado de heterogeneidad.

Adicionalmente, la mayoría de los estudios incluidos provienen de países desarrollados, lo que limita la extrapolación de los resultados a otros contextos socioculturales y sistemas de salud, particularmente en países de ingresos medios y bajos. En algunos casos, las muestras fueron reducidas, lo cual puede influir en la representatividad de los efectos adversos reportados.

Por otra parte, no se emplearon herramientas estandarizadas para la evaluación del riesgo de sesgo (como RoB 2 o ROBINS-I), aspecto que debe considerarse al valorar la calidad metodológica de la evidencia disponible. Finalmente, la heterogeneidad en el diseño de los estudios, las características de la población, los fármacos evaluados y las definiciones de eventos adversos dificultó la comparabilidad entre estudios y contribuyó a la decisión de no realizar un metaanálisis.

## 3. Resultados de la búsqueda bibliográfica

### 3.1. Organización y características de los estudios incluidos

Se identificaron inicialmente 68 estudios a través de la búsqueda sistematizada en bases de datos. Tras la eliminación de duplicados ( $n = 4$ ), se cribaron 64 referencias por título y resumen, excluyéndose 48 por no cumplir los criterios de elegibilidad. Finalmente, 12 estudios fueron evaluados a texto completo y todos cumplieron los criterios de inclusión, por lo que fueron incorporados en la síntesis cualitativa. Los artículos incluidos estuvieron disponibles en idioma inglés y procedieron de PubMed ( $n = 9$ ), Scopus ( $n = 2$ ) y EBSCO ( $n = 1$ ). El proceso de selección se resume en la Figura 1 (diagrama PRISMA).

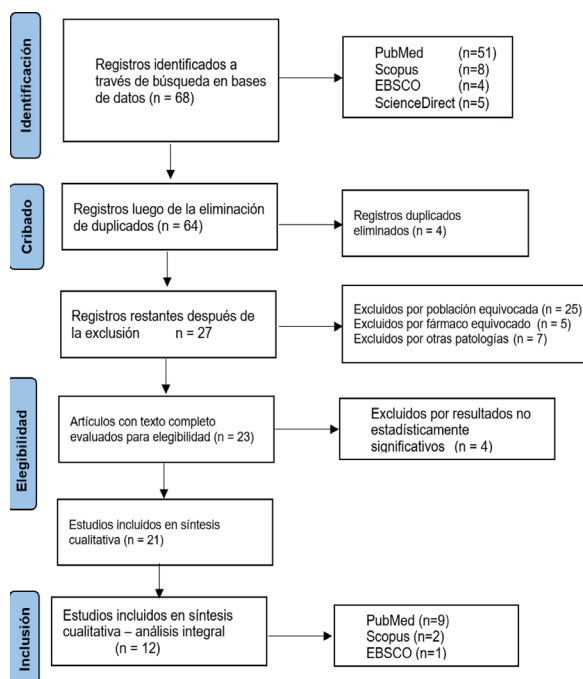


Figura 1. Diagrama de flujo y selección de artículos para realizar la revisión con base en PRISMA. Elaboración propia.

Los estudios incluidos presentaron una marcada heterogeneidad en múltiples dimensiones metodológicas y clínicas, incluyendo el diseño del estudio (ensayos clínicos aleatorizados, estudios observacionales, revisiones sistemáticas, un metaanálisis y un reporte de caso), el grupo etario (niños y adolescentes), el tipo de antidepresivo evaluado (principalmente inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina [ISRS], así como antidepresivos tricíclicos y otros fármacos), las dosis empleadas, la duración del tratamiento y las definiciones utilizadas para los eventos adversos. Esta variabilidad metodológica y clínica impidió la agregación cuantitativa de los resultados y justificó la realización de una síntesis narrativa.

En conjunto, los 12 estudios incluyeron participantes con edades comprendidas entre los 7 y 17 años. Los fármacos evaluados correspondieron principalmente a ISRS — fluoxetina, sertralina, citalopram, fluvoxamina y paroxetina— y, en menor proporción, a antidepresivos tricíclicos (clomipramina) y otros antidepresivos como duloxetina, mirtazapina y vortioxetina. Los resultados individuales de cada estudio, incluyendo tipo de diseño, tamaño muestral, fármaco evaluado y efectos adversos reportados, se resumen de forma detallada en la Tabla 2.

**Tabla 2:** Resultados de los estudios individuales de la investigación.

| Título del artículo                                                                                                                                | Autores                                                                                               | Revista                                                      | Año  | Tipo de estudio      | País del estudio | Tipo de población                              | Muestra | Medicamento                                                                 | Efecto adverso                                                                                                                                                                                                     | Frecuencia de aparición                                               |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|------|----------------------|------------------|------------------------------------------------|---------|-----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| Role of selective serotonin reuptake inhibitors in psychiatric disorders: a comprehensive review.                                                  | Vaswani, M., Linda, FK y Ramesh, S.                                                                   | Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry | 2003 | Revisión sistemática | Canadá           | Niños y adolescentes                           | -----   | Fluoxetina, Citalopram, Sertralina, Fluvoxamina, Paroxetina                 | Efectos secundarios neurológicos<br>Ansiedad, nerviosismo y dolor de cabeza.<br>Trastornos del movimiento<br>Como parkinsonismo, acatisia, distonía, discinesia, discinesia tardía y bruxismo<br>Disfunción sexual | -----                                                                 |
| Sertraline-Induced Tics: A Case Report and Narrative Review                                                                                        | Arasu, R., Badsha, S., Furlong, Y., & Chen, W.                                                        | Journal of pharmacy practice                                 | 2022 | Reporte de caso      | Australia        | Adolescente de 16 años                         | 1       | Sertralina                                                                  | Tics motores graves y debilitantes                                                                                                                                                                                 | 8 casos descritos en la literatura (5 de adultos y 3 de adolescentes) |
| Adverse Effects of Antidepressant Medications and their Management in Children and Adolescents                                                     | Strawn, J. R., Mills, J. A., Powelett, E. A., Ramsey, L. B., & Croarkin, P. E.                        | Pharmacotherapy                                              | 2023 | Revisión Sistemática | Estados Unidos   | Niños y adolescentes                           | 215     | ISRS. Sertralina                                                            | Dolor abdominal, trastornos del sueño (somnia), activación y síndrome de discontinuación                                                                                                                           | 8-19% Insomnio                                                        |
| Use of selective serotonin reuptake inhibitor medications for the treatment of child and adolescent mental illness.                                | Korczak, D. J., Canadian Paediatric Society, & Mental Health and Developmental Disabilities Committee | Paediatrics and Child Health (Canada)                        | 2013 | Revisión Sistemática | Canadá           | Niños y adolescentes                           | -----   | Fluoxetina, escitalopram, sertralina, citalopram, fluvoxamina y paroxetina  | Síntomas gastrointestinales, cambios en el sueño (ya sea insomnio o somnolencia y trastornos del sueño, incluidos sueños vívidos), inquietud, dolores de cabeza, cambios en el apetito y disfunción sexual         | -----                                                                 |
| Excessive mood elevation and behavioral activation with antidepressant treatment of juvenile depressive and anxiety disorders: a systematic review | Emanuela Offidani, Giovanni A Fava, Elena Tomaba, Ross J Baldessarini                                 | Psychotherapy and Psychosomatics                             | 2013 | Revisión Sistemática | Italia           | Tratamiento para depresión en Jóvenes <18 años | 6767    | Antidepresivos tricíclicos en mayores de 15 años ISRS en niños más pequeños | Excitación emocional excesiva<br>Excitación emocional excesiva manía o hipomanía                                                                                                                                   | Excitación emocional excesiva (11.2%) manía o hipomanía (7.98%)       |



|                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                    |                                                    |      |                        |                |                                                                                                           |      |                                     |                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|------|------------------------|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|-------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Sertraline effects in adolescent major depression and dysthymia: a six-month open trial                                  | M K Nixon I, R Milin, J G Simeon, P Cloutier, W Spenst                                                                                                                             | Journal of child and adolescent psychopharmacology | 2001 | Ensayo clínico         | Canadá         | Adolescentes, de 12 a 18 años, diagnosticados con trastorno depresivo mayor                               | 21   | Sertralina                          | Náuseas Dolor de cabeza Fatiga Insomnio Temblor Mareo Diarrea Dispepsia vómitos Hipertensión Agitación conductual Aumento del apetito Despersonalización Síntomas parecidos a la gripe Prurito | Náuseas (56,5%) Dolor de cabeza (34,8%) Fatiga (17,4%) Insomnio (17,4%) Mareos (17,4%) Diarrea (13%) Vómitos (13%) Hipertensión (8,7%) Agitación (8,7%) Anorexia (4,3%) Dolor de espalda (4,3%) Malestar (4,3%) Aumento del apetito (4,3%) Despersonalización (4,3%) Síntomas parecidos a la gripe (4,3%) Somnolencia (4,3%) Prurito (4,3%) Hipertensión (4,3%) |
| A 6-Month Open-Label Extension Study of Vortioxetine in Pediatric Patients with Depressive or Anxiety Disorders          | Robert L Findling, Adelaida S Robb, Melissa P DeBello, Michael Huss, Nora K McNamara, Elias H. Sarkis, Russell E Scheffer, Lis H Poulsen, Grace Chen, Ole M Lemming, Philippe Auby | Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology | 2018 | Ensayo clínico         | Estados Unidos | Pacientes ambulatorios pediátricos de 7 a 17 años con diagnóstico de un trastorno depresivo o de ansiedad | 41   | Vortioxetina                        | Cefalea, náuseas, dismenorrea y vómitos, sin relación entre la edad o dosis.                                                                                                                   | Cefalea (27%), náuseas (20%), dismenorrea (15%), vómitos (15%), sin relación entre la edad o dosis.                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Newer generation antidepressants for depressive disorders in children and adolescents                                    | Hetrick SE, McKenzie JE, Bailey AP, Sharma V, Moller CI, Badcock PB, Cox GR, Merry SN, Meader N                                                                                    | Cochrane Database of Systematic Reviews            | 2012 | Metaanálisis           | Australia      | Niños y/o adolescentes con depresión                                                                      | 5750 | Fluoxetina, Duloxetine, Mirtazapina | Aumento de peso, somnolencia, fatiga, cefalea, mayor apetito, urticaria                                                                                                                        | Ganancia de peso (3,4%), somnolencia (6,8%), cefalea (23%), fatiga (11,4%), incremento de apetito (2,3%), urticaria (6,8%)                                                                                                                                                                                                                                      |
| Do Antidepressants Induce Psychosis in Children and Adolescents? A Naturalistic Study in Ambulatory Pediatric Population | Mariela Mosheva, Ehud Mekori, Shir Kantor, Yael Berg, Abraham Weizman, and Doron Gothelf                                                                                           | Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology | 2016 | Análisis retrospectivo | Israel         | Niños y adolescentes de 13,3 +/- 3 años                                                                   | 657  | Fluoxetina                          | Irritabilidad, comportamiento impaciente, labilidad emocional, agitación, comportamiento agresivo                                                                                              | Irritabilidad (10%), comportamiento impaciente (14%), labilidad emocional (3%), agitación (4%), comportamiento agresivo (4%)                                                                                                                                                                                                                                    |

|                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                            |                                                    |      |                      |                                                              |                                                                                                                                                |                                                            |                                                                                                                                                 |                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|------|----------------------|--------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Comparison Among Clomipramine, Fluoxetine, and Placebo for the Treatment of Anxiety Disorders in Children and Adolescents                           | Carolina Zadrozny Gouvêa da Costa, Rosa Magaly Camelo Borba de Moraes, Dirce Maria Trevisan Zanetta, Gizela Turkiewicz, Francisco Loufô Neto, Márcia Morikawa, Camila Luisi Rodrigues, Eunice Monteiro Labbadia, and Fernando Ramos Asbahr | Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology | 2013 | Ensayo clínico       | Brasil                                                       | Niños y adolescentes de 7 a 17 años                                                                                                            | 30                                                         | clomipramina, fluoxetina                                                                                                                        | Clomipramina: confusión fluoxetina: sedación, malestar, incomodidad abdominal, salivación excesiva, taquicardia, sudoración excesiva      | clomipramina: confusión (33.3%) fluoxetina: sedación (66.7%), malestar (44.4%), incomodidad abdominal (40%), salivación excesiva (33.3%), taquicardia (33.3%), sudoración excesiva (30%)                        |
| Effectiveness and tolerability of citalopram for the treatment of depression and anxiety disorders in children and adolescents: an open-label study | Shella Schirman, Sefi Kronenberg, Alan Apter, David Brent, Nadine Melhem, Nimrod Pick, Miri Carmel, Amos Frisch, Abraham Weizman & Doron Gothelf                                                                                           | Biological child and adolescent psychiatry         | 2009 | Ensayo clínico       | Israel                                                       | Niños y adolescentes de 7 a 18 años                                                                                                            | 104                                                        | inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina                                                                                          | Fatiga, agitación motora, disminución de apetito, cefalea, incomodidad gástrica, insomnio, agitación psicológica, hipersomnia, sudoración | Fatiga (31.6%), agitación motora (25.3%), disminución de apetito (21.1%), cefalea (20%), incomodidad gástrica (16.8%), insomnio (15.8%), agitación psicológica (14.7%), hipersomnia (10.5%), sudoración (10.5%) |
| Trends and Prevalence of Psychotropic Medication Use in Children and Adolescents in the Period Between 2013 and 2023: A Systematic Review           | Altuwairqi Y. Cureus                                                                                                                                                                                                                       | Cureus                                             | 2024 | Revisión sistemática | Estados Unidos, Canadá, Nueva Zelanda, Dinamarca y Australia | Niños y adolescentes (0-21 años) con trastornos psiquiátricos (ADHD, depresión, autismo, ansiedad, trastornos del comportamiento, entre otros) | 9,034,109 participantes (suma de los 9 estudios incluidos) | Antipsicóticos (risperidona, aripiprazol, quetiapina, olanzapina, etc.) Antipsicóticos (risperidona, aripiprazol, quetiapina, olanzapina, etc.) | Efectos metabólicos, cardiovasculares, disfunción sexual, complicaciones gastrointestinales, alteraciones visuales                        | No cuantificada en la revisión                                                                                                                                                                                  |



### 3.2. Síntesis y análisis:

Se realizó un análisis descriptivo considerando la frecuencia narrativa de los eventos adversos reportados y el tipo de estudio, de acuerdo con los datos disponibles en los artículos incluidos. Los eventos adversos más frecuentemente reportados fueron la cefalea y los síntomas gastrointestinales (náuseas, vómito, diarrea y dolor abdominal), documentados en siete y cuatro estudios, respectivamente, principalmente con el uso de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) (23–36, 51). La aparición de estos eventos fue más común durante los primeros meses de tratamiento en varios de los ensayos clínicos y revisiones sistemáticas analizadas (23–36).

Otros eventos adversos documentados con frecuencia variable fueron los trastornos del sueño (insomnio o somnolencia), descritos en cinco estudios, y la activación conductual o agitación, reportada en seis estudios (23–36). Los trastornos del apetito, la fatiga y la disfunción sexual se reportaron con menor frecuencia y heterogeneidad según fármaco y diseño del estudio (23–36).

Los eventos adversos graves fueron poco frecuentes. Los tics motores debilitantes fueron descritos en un estudio correspondiente a un reporte de caso de una adolescente de 16 años (23). Dicho reporte refiere además ocho casos adicionales identificados en la literatura, principalmente en población adulta. Los episodios de manía e hipomanía fueron descritos en una revisión sistemática que incluyó 6767 participantes menores de 18 años (26,34), con frecuencias reportadas de 7,98% y 11,2% respectivamente.

En relación con los fármacos utilizados, la fluoxetina fue el antidepresivo más empleado en los estudios incluidos, siendo el que presentó mayor evidencia de seguridad y efectividad en población pediátrica (35,36). También se identificó el uso de otros ISRS como sertralina, escitalopram, citalopram, fluvoxamina y duloxetina, sin diferencias notables en cuanto al perfil de efectos adversos descrito.

En cuanto al contexto geográfico, la mayoría de estudios fueron realizados en Canadá y Estados Unidos, seguidos de otros provenientes de Israel, Australia e Italia, mientras que solo un estudio correspondió a América Latina (Brasil). Esta distribución limita la validez externa hacia contextos con diferencias socioculturales y sistemas de salud distintos.

En concordancia con lo anterior, se identificó que los ISRS presentan en población pediátrica efectos adversos predominantemente gastrointestinales y de aparición temprana, generalmente leves y transitorios, mientras que los eventos graves fueron escasos pero clínicamente relevantes (51).

Para facilitar la interpretación clínica, los eventos adversos identificados se clasificaron en tres niveles de gravedad basados en la descripción de los artículos incluidos: (a) **leves**, entre los que se encuentran los síntomas gastrointestinales, la cefalea, la sudoración y la fatiga; (b) **moderados**, como los trastornos del sueño (insomnio o somnolencia), la activación conductual, los trastornos del apetito, el aumento de peso y la disfunción sexual; y (c) **graves**, como los tics motores debilitantes, los trastornos del movimiento (parkinsonismo, acatisia, distonía, discinesia, bruxismo) y los episodios de manía/hipomanía (23–51). Esto se puede ver en la tabla 3.

**Tabla 3:** Eventos adversos reportados en los estudios incluidos, número de estudios, tipos de estudio y clasificación de gravedad (n = 12 estudios)

| Evento adverso (agrupado)                                                          | Nº de estudios que lo reportan (de 12) | Tipos de estudio que lo reportan*                                 | Grupo farmacológico principal**                                                                    | Clasificación de gravedad clínica |
|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| Síntomas gastrointestinales (náuseas, vómito, diarrea, dolor abdominal, dispepsia) | 4                                      | Ensayos clínicos, revisiones sistemáticas                         | Principalmente ISRS (fluoxetina, sertralina, citalopram, escitalopram, fluvoxamina) y vortioxetina | Leve                              |
| Cefalea / dolor de cabeza                                                          | 7                                      | Ensayos clínicos, metaanálisis, revisiones sistemáticas           | ISRS y otros antidepresivos de nueva generación                                                    | Leve                              |
| Trastornos del sueño (insomnio, somnolencia, hipersomnolia)                        | 5                                      | Ensayos clínicos, metaanálisis, revisiones sistemáticas           | ISRS y otros antidepresivos de nueva generación                                                    | Moderado                          |
| Agitación / activación / inquietud / irritabilidad                                 | 6                                      | Ensayos clínicos, análisis naturalístico, revisiones sistemáticas | Principalmente ISRS en monoterapia                                                                 | Moderado                          |

|                                                                                                        |                                             |                                                                    |          |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|----------|
| Trastornos del apetito (aumento o disminución)                                                         | 3 Ensayos clínicos, revisiones sistemáticas | ISRS                                                               | Moderado |
| Fatiga / cansancio                                                                                     | 3 Ensayos clínicos, metaanálisis            | ISRS y otros antidepresivos de nueva generación                    | Leve     |
| Disfunción sexual                                                                                      | 2 Revisiones sistemáticas                   | ISRS (fluoxetina, sertralina, citalopram, fluvoxamina, paroxetina) | Moderado |
| Aumento de peso / cambios ponderales                                                                   | 1 Metaanálisis                              | Antidepresivos de nueva generación                                 | Moderado |
| Sudoración / hiperhidrosis                                                                             | 2 Ensayos clínicos                          | Clomipramina e ISRS                                                | Leve     |
| Trastornos del movimiento (parkinsonismo, acatisia, distonía, discinesia, discinesia tardía, bruxismo) | 1 Revisión sistemática                      | ISRS                                                               | Grave    |
| Tics motores debilitantes                                                                              | 1 Reporte de caso                           | Sertralina                                                         | Grave    |
| Manía / hipomanía / excitación emocional excesiva                                                      | 1 Revisión sistemática                      | Antidepresivos tricíclicos e ISRS                                  | Grave    |

Dado que solo uno de los estudios fue elaborado en América Latina, la validez externa del resto de artículos se ve comprometida, pues los resultados de estos no pueden ser extrapolados a poblaciones pediátricas de otros países. Para que los resultados puedan aplicarse a distintas regiones geográficas, es necesario que los estudios diversifiquen la población estudiada. Por este motivo, hay una deficiencia de información que puede ser aplicada a países ubicados en América Latina.

No se reportaron diferencias entre los efectos adversos observados en adultos en comparación con los revisados en esta revisión en la población pediátrica. Las diferencias más grandes se encuentran en la intensidad de los efectos secundarios y la duración de ellos en los niños con una media de 15 semanas.

#### 4. Discusión de los hallazgos principales de la búsqueda bibliográfica

El síndrome ansioso depresivo es bastante común en la atención primaria (37) y se asocia con la morbilidad (38) y riesgo de otros problemas mentales (6), en los niños aumentó este problema con el encierro de la pandemia (39–42). El tratamiento es predominantemente farmacéutico o psicológico. La fluoxetina, se considera el primero del grupo de agente antidepresivo (AD) conocido como ISRS o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, es por ello que los antidepresivos más utilizados son los de esta familia (43), entre ellos la fluoxetina, ya que pueden mejorar la producción de neuroesteroides como la alopregnanolona elevando significativamente la concentración cerebral de este, modulando indirectamente el GABA a neurotransmisión

mediada por receptores (44) Este se considera un tratamiento estándar en pacientes con trastorno depresivo, debido a que ejerce sus acciones antidepresivas al subir las concentraciones extracelulares de 5-HT. Se describe un efecto excitatorio en los heterorreceptores de serotonina, sobre la neurotransmisión GABAérgica, en la que se espera que exista un aumento en 5-HT, el cual es inducido por la fluoxetina. (45)

Dentro de los estudios encontrados, existen efectos secundarios emergentes que no se encuentran descritos en la mayoría de la literatura. 2 estudios han encontrado una relación en el uso de ISRS (especialmente Sertralina y Fluoxetina), relacionados con el sistema motor y nervioso. En un estudio (23) ha habido un pequeño número de adolescentes que han sufrido tics motores debilitantes y severos que han llevado a la interrupción total de la medicación y a cambiar el tratamiento farmacológico por otras opciones (Paroxetina). En otro estudio (26) los adolescentes de más de 15 años que tomaban antidepresivos tricíclicos desarrollaron elevación excesiva del estado de ánimo (manía o hipomanía). Además, un nuevo estudio encontró que existe mayor riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 en adolescentes tratados con ISRS a largo plazo. (46) La fluoxetina está aprobada para uso pediátrico por la FDA y se considera la mejor opción terapéutica para la población pediátrica (47,48), sin embargo, la sertralina y los antidepresivos tricíclicos no lo están y podrían estar potencialmente relacionados con la cantidad de efectos secundarios diferentes que puede presentar una persona y su difícil manejo. Los efectos secundarios interfieren con el tratamiento y podrían llevar a los pacientes a dejar de tomar la medicación por decisión propia (49,50). Es de suma importancia estudiar

estos nuevos efectos secundarios emergentes y realizar más estudios que se centren en los efectos secundarios inducidos por la sertralina y los antidepresivos tricíclicos en pediatría. Posiblemente, estos medicamentos tienen que ser considerados tratamientos de segunda o tercera línea en adolescentes.

Existen varios tipos de fármacos de los cuales escoger para el tratamiento individualizado de cada caso para poder garantizar la eficacia del tratamiento. Uno de los parámetros de mayor relevancia para poder recomendar tratamientos con dichos fármacos es conocer los efectos adversos que se pueden manifestar con mayor frecuencia, de esta forma, se pueden hacer intervenciones adecuadas, en las que se puede realizar ajuste de dosis o incluso suspender la administración de algún medicamento que esté teniendo efectos indeseados en el organismo del paciente tratado para poder reemplazarlo por otro que se adapte a sus necesidades y no genere malestares o ponga en riesgo la vida del paciente.

La revisión (51) muestra un aumento del uso de psicotrópicos en niños y adolescentes, con estabilidad en estimulantes y variabilidad en antidepresivos y antipsicóticos. La evidencia se centra en prevalencia más que en seguridad, y la escasa representación latinoamericana limita la generalización, destacando la necesidad de estudios longitudinales y multicéntricos.

El síndrome (52) de activación asociado al uso de ISRS en niños y adolescentes representa un efecto adverso relevante y subdiagnosticado, caracterizado por agitación, impulsividad e insomnio. Su similitud con la exacerbación clínica dificulta el reconocimiento, afectando la adherencia terapéutica y justificando una

se aumenta su tolerancia conforme avanza el tiempo. Finalmente, el hallazgo de nuevos efectos secundarios como los tics motores graves y la manía/hipomanía fueron infrecuentes y en casos particulares que requieren de un mayor análisis a futuro para determinar si existe o no una verdadera asociación con los fármacos antidepresivos.

#### Perspectivas a futuro:

La investigación realizada ha recopilado la mayor cantidad de ensayos clínicos los cuales se centran en aclarar los efectos adversos en pacientes de edad pediátrica y se encontraban dentro de las pautas dispuestas para esta revisión sistemática. Aun así, no se ha encontrado la suficiente cantidad de estudios actualizados que realmente reflejen como estos fármacos afectan negativamente la calidad de vida de los pacientes y potencialmente afectan al cumplimiento del tratamiento.

Partiendo de esta investigación, se propone la realización de las siguientes investigaciones que pueden aportar una mayor cantidad de datos que aclaren el panorama sobre los efectos secundarios específicos que se encuentran en la edad pediátrica a la toma de fármacos para el tratamiento del síndrome ansioso depresivo. Los posibles trabajos a futuro que se proponen son los siguientes:

- Analizar a fármacos diferentes de los ISRS que ya han sido extensamente analizados para poder entablar una verdadera comparación entre los fármacos que se encuentran en el mercado.
- Analizar como terapias no farmacológicas (terapia cognitivo conductual, etc.) pueden influir sobre el paciente en la tolerancia de los efectos adversos de los fármacos.
- Utilizar dosis específicas en los ensayos clínicos para poder analizar si la posología puede influir en los efectos adversos que se pueden encontrar.
- Realizar estudios tomando en cuenta las posibles diferencias en la presentación de los efectos adversos de la medicación según la raza, Índice de Masa Corporal, hábitos alimenticios y posibles comorbilidades del paciente.
- Centrar los estudios de efectos adversos en poblaciones significativas en cada país, para que así se obtengan datos que puedan ser específicos y significativos para los adolescentes de su país de origen.

## »» 5. Conclusiones

Los ISRS continúan siendo los preferidos para el tratamiento del síndrome ansioso depresivo en la población pediátrica debido a su conocida relación entre eficacia y seguridad en este grupo etario, no obstante, la aparición de efectos adversos debe ser monitorizada para garantizar la adherencia al tratamiento.

De los efectos adversos que más se reportan en la literatura la cefalea y alteraciones gastrointestinales predominan en frecuencia de aparición siendo predominantes durante los 3 primeros meses de tratamiento, además que

## 6. Agradecimientos

Agradecemos a la Facultad de Medicina y al proyecto de vinculación con la Comunidad: Centro de Aprendizaje en Promoción y Prevención de la Salud Comunitaria (CAPPS), por su apoyo y la oportunidad que nos han presentado para poder realizar esta revisión sistemática. Además, agradecemos a Dra. Gloria Acosta, Dra. Erika Quishpe y PhD Patricia Acosta por su tutelaje y sus conocimientos acerca del tema.

## 7. Declaración de conflicto de interés

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de interés en la publicación de este

## 8. Limitación de responsabilidad

Los autores son responsables por lo escrito en este manuscrito.

## 9. Fuentes de apoyo

Recibimos apoyo del Proyecto de Vinculación con la Comunidad: Centro de Aprendizaje en Promoción y Prevención de la Salud Comunitaria (CAPPS), donde participan docentes y estudiantes de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador

## 10. Referencias bibliográficas

1. UNICEF. <https://www.unicef.org/es/informes/estado-mundial-de-la-infancia-2021>. 2021. Estado Mundial de la Infancia 2021 En mi mente: promover, proteger y cuidar la salud mental de la infancia.
2. Tkacz J, Brady BL. Increasing rate of diagnosed childhood mental illness in the United States: Incidence, prevalence and costs. *Public Health in Practice*. 2021 Nov;2:100204.
3. Nesson L. <https://unfoundation.org/blog/post/we-cant-fail-another-generation-5-things-to-know>. 2021. We can't fail another generation: 5 things to know about child and adolescent mental health.
4. Hansen BH, Oerbeck B, Skirbekk B, Kristensen H. Non-obsessive-compulsive anxiety disorders in child and adolescent mental health services – Are they underdiagnosed, and how accurate is referral information? *Nord J Psychiatry*. 2016 Feb 17;70(2):133–9.
5. Higuera PH, Navarro MMG, Fernández AMM, Mascaraque PS, Laufer JC. Salud mental en la adolescencia (I). Ansiedad y depresión. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*. 2022 Sep;13(61):3581–9.
6. Ochoa-Fuentes DA, Gutiérrez-Chablé LE, Méndez-Martínez S, García-Flores MA, Ayón-Aguilar J. Confinement and social distancing: stress, anxiety, depression in children and adolescents. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2022 May 2;60(3):338–44.
7. Kessler RC, Amminger GP, Aguilar-Gaxiola S, Alonso J, Lee S, ?st??n TB. Age of onset of mental disorders: a review of recent literature. *Curr Opin Psychiatry*. 2007 Jul;20(4):359–64.
8. WHO. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/adolescent-mental-health>. 2021. Salud mental del adolescente.
9. Romero-Acosta K, Gómez-de-Regil L, Lowe GA, Garth E. L, Gibson RC. Parenting Styles, Anxiety and Depressive Symptoms in Child/ Adolescent. *Int J Psychol Res (Medellin)*. 2021 Apr 30;14(1):12–32.
10. Pontes ER, Silva MRS da, Dal Pai S, Alfaro EB, Santos AM dos. Children and Adolescents with Depression: Perception of Family Caregivers. *Paidéia (Ribeirão Preto)*. 2023;33.
11. Molero MM, Martos Á, Barragán AB, Pérez-Fuentes MC, Gázquez JJ. Anxiety and Depression from Cybervictimization in Adolescents: A Metaanalysis and Meta-regression Study. *The European Journal of Psychology Applied to Legal Context*. 2022 Jan 12;14(1):42–50.
12. Pettitt RM, Brown EA, Delashmitt JC, Pizzo MN. The Management of Anxiety and Depression in Pediatrics. *Cureus*. 2022 Oct 12.
13. James AC, Reardon T, Soler A, James G, Creswell C. Cognitive behavioural therapy for anxiety disorders in children and adolescents. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020 Nov 16;2020(11).
14. Carlos-Gutiérrez LR, Evangelista-Carlos AA, Salazar-Deza CA, Carlos-Reyes MB. Estrategias de solución de síntomas de depresión en

- niños y adolescentes. *Gac Med Mex*. 2023 Feb 9;159(1).
15. Saucedo M. Controversias sobre el uso de psicofármacos en niños y adolescentes. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2005;369–71.
  16. Luft MJ, Lamy M, DelBello MP, McNamara RK, Strawn JR. Antidepressant-Induced Activation in Children and Adolescents: Risk, Recognition and Management. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2018 Feb;48(2):50–62.
  17. Strawn JR, Welge JA, Wehry AM, Keeshin B, Rynn MA. EFFICACY AND TOLERABILITY OF ANTIDEPRESSANTS IN PEDIATRIC ANXIETY DISORDERS: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS. *Depress Anxiety*. 2015 Mar;32(3):149–57.
  18. RAO Y, YANG R, ZHAO J, CAO Q. Efficacy and tolerability of antidepressant drugs in treatment of depression in children and adolescents: a network meta-analysis. *Journal of Zhejiang University (Medical Sciences)*. 2022 Aug 1;51(4):480–90.
  19. Boaden K, Tomlinson A, Cortese S, Cipriani A. Antidepressants in Children and Adolescents: Meta-Review of Efficacy, Tolerability and Suicidality in Acute Treatment. *Front Psychiatry*. 2020 Sep 2;11.
  20. COVA S F, MELIPILLÁN A R, VALDIVIA P M, BRAVO G E, VALENZUELA Z B. Sintomatología depresiva y ansiosa en estudiantes de enseñanza media. *Rev Chil Pediatr*. 2007 Apr;78(2).
  21. Osorio Castaño CA, Ortíz Garzón E, Avendaño Prieto BL, Hernández Pozo M del R. Sentido de vida y su asociación con la ansiedad y la depresión en jóvenes. *Interdisciplinaria Revista de Psicología y Ciencias Afines*. 2022 Apr 29;39(2).
  22. Vaswani M, Linda FK, Ramesh S. Role of selective serotonin reuptake inhibitors in psychiatric disorders: a comprehensive review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2003 Feb;27(1):85–102.
  23. Arasu R, Badeshae S, Furlong Y, Chen W. Sertraline-Induced Tics: A Case Report and Narrative Review. *J Pharm Pract*. 2023 Dec 9;36(6):1528–31.
  24. Strawn JR, Mills JA, Poweleit EA, Ramsey LB, Croarkin PE. Adverse Effects of Antidepressant Medications and their Management in Children and Adolescents. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2023 Jul 27;43(7):675–90.
  25. Korczak DJ. Use of selective serotonin reuptake inhibitor medications for the treatment of child and adolescent mental illness. *Paediatr Child Health*. 2013 Nov 1;18(9):487–91.
  26. Offidani E, Fava GA, Tomba E, Baldessarini RJ. Excessive Mood Elevation and Behavioral Activation with Antidepressant Treatment of Juvenile Depressive and Anxiety Disorders: A Systematic Review. *Psychother Psychosom*. 2013;82(3):132–41.
  27. Nixon MK, Milin R, Simeon JG, Cloutier P, Spenst W. Sertraline Effects in Adolescent Major Depression and Dysthymia: A Six-Month Open Trial. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2001 Jun;11(2):131–42.
  28. Findling RL, Robb AS, DelBello MP, Huss M, McNamara NK, Sarkis EH, et al. A 6-Month Open-Label Extension Study of Vortioxetine in Pediatric Patients with Depressive or Anxiety Disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2018 Feb;28(1):47–54.
  29. Hetrick SE, McKenzie JE, Cox GR, Simmons MB, Merry SN. Newer generation antidepressants for depressive disorders in children and adolescents. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012 Nov 14;2021(9).
  30. Mosheva M, Mekori E, Kantor S, Berg Y, Weizman A, Gothelf D. Do Antidepressants Induce Psychosis in Children and Adolescents? A Naturalistic Study in Ambulatory Pediatric Population. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2016 Jun;26(5):478–84.
  31. da Costa CZG, de Morais RMCB, Zanetta DMT, Turkiewicz G, Neto FL, Morikawa M, et al. Comparison Among Clomipramine, Fluoxetine, and Placebo for the Treatment of Anxiety Disorders in Children and Adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2013 Dec;23(10):687–92.
  32. Schirman S, Kronenberg S, Apter A, Brent D, Melhem N, Pick N, et al. Effectiveness and tolerability of citalopram for the treatment of depression and anxiety disorders in children



- and adolescents: an open-label study. *J Neural Transm.* 2010 Jan 23;117(1):139–45.
33. Simeon JG, Ferguson HB. Alprazolam Effects in Children with Anxiety Disorders \*. *The Canadian Journal of Psychiatry.* 1987 Oct 1;32(7):570–4.
  34. León EA. Manía e hipomanía inducida por antidepresivos en niños y adolescentes. Revisión bibliográfica. *Vertex Revista Argentina de Psiquiatría.* 2021 Jul 2;32(152):24–8.
  35. Zhou X, Teng T, Zhang Y, Del Giovane C, Furukawa TA, Weisz JR, et al. Comparative efficacy and acceptability of antidepressants, psychotherapies, and their combination for acute treatment of children and adolescents with depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry.* 2020 Jul;7(7):581–601.
  36. EMSLIE GJ, HEILIGENSTEIN JH, WAGNER KD, HOOG SL, ERNEST DE, BROWN E, et al. Fluoxetine for Acute Treatment of Depression in Children and Adolescents: A Placebo-Controlled, Randomized Clinical Trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2002 Oct;41(10):1205–15.
  37. Bonet de Luna C, Fernández García M, Chamón Parra M. Depresión, ansiedad y separación en la infancia: Aspectos prácticos para pediatras ocupados. *Pediatría Atención Primaria.* 2011 Sep;13(51):471–89.
  38. Herskovic V, Matamala M. Somatización, ansiedad y depresión en niños y adolescentes. *Revista Médica Clínica Las Condes.* 2020 Mar;31(2):183–7.
  39. Meherali S, Punjani N, Louie-Poon S, Abdul Rahim K, Das JK, Salam RA, et al. Mental Health of Children and Adolescents Amidst COVID-19 and Past Pandemics: A Rapid Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health.* 2021 Mar 26;18(7).
  40. Minozzi S, Saulle R, Amato L, Davoli M. Impact of social distancing for covid-19 on the psychological well-being of youths: a systematic review of the literature. *Recent Prog Med.* 2021 May;112(5):360–70.
  41. Alzahrani F, Alshahrani NZ, Abu Sabah A, Zarbah A, Abu Sabah S, Mamun MA. Prevalence and factors associated with mental health problems in <scp>audi general population during the <scp>coronavirus disease 2019</scp> pandemic: A systematic review and meta-analysis. *Psych J.* 2022 Feb 5;11(1):18–29.
  42. Sánchez-Rojas AA, García-Galicia A, Vázquez-Cruz E, Montiel-Jarquín ÁJ, Aréchiga-Santamaría A. Self-image, self-esteem and depression in children and adolescents with and without obesity. *Gaceta de México.* 2022 Jul 27;158(3).
  43. Hetrick SE, McKenzie JE, Bailey AP, Sharma V, Moller CI, Badcock PB, et al. New generation antidepressants for depression in children and adolescents: a network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2021 May 24;2021(5).
  44. Pehrson A, Sanchez C. Altered &gamma;-aminobutyric acid neurotransmission in major depressive disorder: a critical review of the supporting evidence and the influence of&nbsp;serotonergic antidepressants. *Drug Des Devel Ther.* 2015 Jan;603.
  45. Wong ICK, Besag FMC, Santosh PJ, Murray ML. Use of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors in Children and Adolescents. *Drug Saf.* 2004;27(13):991–1000.
  46. Sun JW, Hernández-Díaz S, Haneuse S, Bourgeois FT, Vine SM, Olfson M, et al. Association of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors With the Risk of Type 2 Diabetes in Children and Adolescents. *JAMA Psychiatry.* 2021 Jan 1;78(1):91.
  47. Cipriani A, Zhou X, Del Giovane C, Hetrick SE, Qin B, Whittington C, et al. Comparative efficacy and tolerability of antidepressants for major depressive disorder in children and adolescents: a network meta-analysis. *The Lancet.* 2016 Aug;388(10047):881–90.
  48. Jureidini JN, Doecke CJ, Mansfield PR, Haby MM, Menkes DB, Tonkin AL. Efficacy and safety of antidepressants for children and adolescents. *BMJ.* 2004 Apr 10;328(7444):879–83.
  49. Cheung AH, Levitt AJ, Szalai JP. Impact of Antidepressant Side Effects on Adolescent Quality of Life. *The Canadian Journal of Psychiatry.* 2003 Dec 23;48(11):727–33.
  50. Stevanovic D, Tadic I, Knez R. Are antidepressants effective in quality of life improvement among children and adolescents?



- A systematic review. *CNS Spectr.* 2014 Apr 13;19(2):134–41.
51. Altuwairqi Y. Trends and Prevalence of Psychotropic Medication Use in Children and Adolescents in the Period Between 2013 and 2023: A Systematic Review. *Cureus.* 2024;16(3):e55452. Published 2024 Mar 3. doi:10.7759/cureus.55452 .
  52. Velasco, D. M. P., & Ospina-Pinillos, L. (2024). Activation syndrome in children and adolescents treated with selective serotonin reuptake inhibitors. *Revista Colombiana de psiquiatría (English ed.)*, 53(2), 184-191. <https://doi-org.bibliotecavirtual.udla.edu.ec/10.1016/j.rcpeng.2022.03.004>.
  53. Das A, Mandal N, Nandi A. Gepirone: a selective partial agonist of the 5-HT1A receptor in the treatment of depression. In: *\*Drug Discovery Stories\**. Vol. 2. Elsevier; 2026. p.345-364
  54. Strawn JR, Mills JA, Poweleit EA, Ramsey LB, Croarkin PE. Adverse effects of antidepressant medications and their management in children and adolescents. *\*Pharmacotherapy\**. 2023;43(7):675-690.