



## Artículo de revisión

# Síndrome de Activación en Niños y Adolescentes Tratados con Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina



Diana Marcela Pulzara Velasco\* y Laura Ospina Pinillos

Departamento de Psiquiatría y Salud Mental, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 1 de diciembre de 2020

Aceptado el 7 de marzo de 2022

On-line el 13 de mayo de 2022

#### Palabras clave:

Activación

Antidepresivos

ISRS

Eventos adversos

Niños y adolescentes

### R E S U M E N

**Introducción y objetivos:** Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) son medicamentos que se usan en psiquiatría de niños y adolescentes principalmente para el tratamiento de depresión, ansiedad y trastorno obsesivo compulsivo. En general, estos medicamentos son seguros y se toleran bien, pero pueden producir efectos adversos como el síndrome de activación, que si no se identifica puede afectar negativamente a la adherencia y la respuesta al tratamiento. El síndrome de activación ha recibido poca atención y existen dificultades en su reconocimiento por la falta de una definición clara y de medidas de diagnóstico objetivas y porque, además, puede confundirse con un empeoramiento del trastorno psiquiátrico de base o un viraje a manía con antidepresivos. Por todo lo anterior, es importante que los profesionales que prescriben antidepresivos a población pediátrica puedan identificar y tratar el síndrome de activación cuando se presente. El objetivo de este artículo es desarrollar una revisión narrativa del síndrome de activación en niños y adolescentes tratados con ISRS en cuanto a su definición, prevalencia, fisiopatología, factores asociados, relación con el riesgo de suicidio, las estrategias de tratamiento y las recomendaciones para la reducción del riesgo de conductas suicidas al usar antidepresivos en esta población.

**Métodos:** Se realizó una revisión narrativa no sistemática del síndrome de activación en niños y adolescentes, la cual involucró la búsqueda de información en PubMed, Ovid, EBSCO, ProQuest y EMBASE. Se seleccionaron artículos de revisión, investigaciones prospectivas, retrospectivas, revisiones sistemáticas, metanálisis y demás artículos sobre el síndrome de activación en niños y adolescentes. La búsqueda se limitó a los estudios publicados en inglés y español que involucraran a niños y adolescentes y no se aplicaron límites en cuanto a la fecha de publicación o diseño del estudio.

**Resultados:** Se incluyeron un total de 62 artículos, 61 de ellos en inglés. Los resultados se agruparon en los siguientes temas: definición, prevalencia, fisiopatología, factores asociados, su relación con el riesgo de suicidio, estrategias de tratamiento y recomendaciones para la reducción del riesgo de conductas suicidas al usar antidepresivos en esta población. Se encontró que el síndrome de activación hace referencia a un conjunto de síntomas consistentes en impulsividad, inquietud, aumento de la actividad, insomnio, irritabilidad, desinhibición y agitación. Hasta el momento, este síndrome está mal caracterizado en

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: diana.pulzara@javeriana.edu.co (D.M. Pulzara Velasco).

<https://doi.org/10.1016/j.rcp.2022.03.005>

0034-7450/© 2022 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Asociación Colombiana de Psiquiatría.

cuanto a definición, prevalencia, factores de riesgo y fisiopatología, situación que limita su reconocimiento y evaluación. Existen factores que pueden predisponer a la aparición del síndrome, como la edad, las diferencias de desarrollo cerebral en la población pediátrica, las características del paciente o del antidepressivo, los trastornos del desarrollo neurológico y las dosis y concentraciones plasmáticas de los medicamentos. Se ha considerado que el síndrome de activación puede estar relacionado con tendencias suicidas; no obstante, la evidencia que respalda dicho vínculo es contradictoria, por lo cual son necesarios más estudios.

**Conclusiones:** El síndrome de activación con ISRS representa un efecto adverso particularmente importante en niños y adolescentes, y cuando se presenta puede causar la falta de adherencia o la suspensión del tratamiento, por lo cual se recomienda una vigilancia estricta durante el uso de estos medicamentos.

© 2022 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Asociación Colombiana de Psiquiatría.

## Activation Syndrome in Children and Adolescents Treated with Selective Serotonin Reuptake Inhibitors

### A B S T R A C T

#### Keywords:

Activation  
Antidepressants  
SSRI  
Adverse events  
Children and adolescents

**Introduction and objectives:** Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) are medications used in child and adolescent psychiatry mainly for the treatment of depression, anxiety and obsessive compulsive disorder. In general, these medications are safe and well tolerated. However, they can cause adverse effects such as activation syndrome, which if not identified can negatively affect adherence and response to treatment. Activation syndrome has received little attention and can be difficult to recognise due to the lack of a clear definition and objective diagnostic measures, and also because it can be confused with a worsening of the psychiatric disorder or mania triggered by the antidepressants. For all the above, it is important that professionals who prescribe antidepressants in the paediatric population are able to identify and manage activation syndrome when it occurs. Our aim was to carry out a narrative review of activation syndrome in children and adolescents treated with SSRIs in terms of definition, prevalence, pathophysiology, associated factors, relationship with suicide risk, management strategies and recommendations for reducing the risk of suicidal behaviours when using antidepressants in this population.

**Methods:** We performed a non-systematic narrative review of activation syndrome in children and adolescents which involved finding information in PubMed, Ovid, EBSCO, ProQuest and Embase. Review articles, prospective and retrospective investigations, systematic reviews, meta-analyses and other articles related to activation syndrome in children and adolescents were selected. The search was limited to studies published in English and Spanish that involved children and adolescents and no limits were applied to the publication date or study design.

**Results:** A total of 62 articles were included, 61 of them in English. The results were grouped into the following topics: definition; prevalence; pathophysiology; associated factors; relationship with suicide risk; management strategies; and recommendations for reducing the risk of suicidal behaviours when using antidepressants in this population. Activation syndrome refers to a set of symptoms consisting of impulsiveness, restlessness, increased activity, insomnia, irritability, disinhibition and agitation. This syndrome is poorly characterised in terms of its definition, prevalence, risk factors and pathophysiology, a situation that limits its recognition and evaluation. There are many factors that predispose the development of the syndrome such as age, differences in brain development in the paediatric population, the characteristics of the patient or the antidepressant, disorders of neurological development, and the doses and plasma levels of the medications. It has been thought that activation syndrome may be related to suicidal tendencies. However, the evidence in support of this link is inconsistent and further studies are therefore necessary.

**Conclusions:** Activation syndrome with SSRI is a particularly important adverse effect in children and adolescents and, when it occurs, can cause lack of adherence to or discontinuation of treatment. Strict vigilance is therefore recommended during the use of these medications.

© 2022 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Asociación Colombiana de Psiquiatría.

## Introducción

En 1974 se publicó el primer artículo sobre el inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina LY110140 (fluoxetina), posteriormente se demostró que este medicamento es un inhibidor potente y selectivo de la recaptación de este neurotransmisor y tiene una afinidad relativamente débil por el transportador de noradrenalina, lo cual lo separó farmacológicamente de otros antidepresivos<sup>1,2</sup>. Dicho fármaco fue aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) en diciembre de 1987 y se lanzó al mercado en enero de 1988 con el nombre comercial de Prozac®; desde entonces se han desarrollado otros ISRS, como sertralina, citalopram, escitalopram, paroxetina y fluvoxamina<sup>3</sup>.

Todos los ISRS comparten la propiedad de la inhibición selectiva de la recaptación de serotonina, con la consiguiente potenciación del efecto postsináptico serotoninérgico, pero como grupo son bastante heterogéneos estructuralmente y cada uno tiene propiedades farmacológicas únicas<sup>4-7</sup>.

Aunque originalmente fueron aprobados para adultos, hoy se prescriben ampliamente a población pediátrica para el tratamiento de diversos síntomas de tipo depresivo, ansioso y obsesivo-compulsivos. En general, los ISRS son medicamentos bien tolerados por niños y adolescentes, aunque pueden producir algunos efectos adversos, como síntomas gastrointestinales, cefalea, cambios en el apetito, problemas de sueño, alteraciones del funcionamiento sexual y el síndrome de activación. Este ha recibido poca atención, por lo cual puede ser pasado por alto, hecho que tiene que ver con la falta de una definición precisa y con la posibilidad de confundirlo con un empeoramiento del trastorno psiquiátrico de base o un viraje a manía con antidepresivos. Bajo estas circunstancias, este síndrome es un evento adverso importante y cuando se presenta puede afectar a la adherencia y la respuesta al tratamiento, por lo cual es importante tenerlo en cuenta al usar ISRS.

## Definición

El síndrome de activación hace referencia a un conjunto de síntomas consistentes en impulsividad, inquietud, aumento de la actividad, insomnio, irritabilidad, desinhibición y agitación<sup>8-11</sup>. Hasta el momento no existe una definición unificada y esta puede variar según el autor, además, el síndrome está mal caracterizado en términos de prevalencia, factores de riesgo y fisiopatología y algunos de los síntomas pueden no ser causados por el fármaco, sino por las manifestaciones de la condición psiquiátrica subyacente, lo cual dificulta su reconocimiento<sup>12,13</sup>.

## Prevalencia del síndrome de activación

Algunas investigaciones han analizado directa o indirectamente el síndrome de activación; por ejemplo, en un estudio prospectivo de Riddle et al.<sup>14</sup> (1990) con 24 niños y adolescentes de 8 a 16 años tratados con fluoxetina por síntomas obsesivo-compulsivos o depresivos, se evidenció que el 50% sufrió efectos secundarios conductuales como

inquietud motora (45%), alteración del sueño (45%), desinhibición social (25%) o una sensación subjetiva de excitación (12,5%). La interrupción o la reducción de la dosis produjo la resolución completa de estos síntomas en un plazo de 1-2 semanas.

En el estudio doble ciego y controlado con placebo de 8 semanas de duración de Walkup et al.<sup>15</sup> (2001), que incluyó a 128 niños de 6 a 17 años con fobia social, trastorno de ansiedad por separación o trastorno de ansiedad generalizada, se encontró una mayor actividad motora en el 27% de los pacientes tratados con fluvoxamina y en el 12% del grupo placebo; sin embargo, dado que el análisis se limitaba a la actividad motora, la aparición del síndrome de activación pudo haberse subestimado<sup>10</sup>.

En una revisión retrospectiva de las historias clínicas de 82 niños con diagnósticos de depresión mayor o trastorno obsesivo compulsivo tratados con ISRS, Wilens et al.<sup>16</sup> (2003) encontraron que el 22% sufrió eventos adversos con el tratamiento y muchos estuvieron relacionados con la activación, como irritabilidad (15%), ansiedad (10%), manía (6%), agresión (1%) e insomnio (17%). En este estudio no se observaron diferencias estadísticamente significativas respecto al diagnóstico de base de los niños y todos los eventos adversos psiquiátricos remitieron luego de la interrupción del medicamento; además, el 44% de los pacientes con un evento previo sufrieron otro similar al volver a exponerse a otro ISRS<sup>9</sup>.

En otro estudio doble ciego y controlado con placebo, Reinblatt et al.<sup>12</sup> (2009) encontraron que 10 de 22 jóvenes con trastorno de ansiedad tratados con fluvoxamina experimentaron síntomas de activación, en comparación a solo 1 en el grupo placebo; por otra parte, se observó que un tercio de esos síntomas ocurrieron en el primer mes de tratamiento; adicionalmente, el nivel medio de fluvoxamina en sangre en la semana ocho fue significativamente más alto en los sujetos que tuvieron eventos adversos en comparación a aquellos que no los presentaron<sup>10</sup>.

La revisión sistemática de Offidani et al.<sup>17</sup> (2013), que evaluó la presencia de elevación del estado de ánimo o de activación del comportamiento en menores de 18 años con diagnóstico de trastorno de ansiedad o depresión tratados con antidepresivos, encontró que las tasas de activación durante el tratamiento fueron del 13,8% en el primer diagnóstico, el 11,2% en el segundo y 3-10 veces más altas frente a placebo. El riesgo general de activación independientemente del diagnóstico fue del 12,9% para el tratamiento antidepresivo y del 3,69% para el placebo.

También se ha encontrado una prevalencia diferencial al comparar a niños y adolescentes. Por ejemplo, un estudio de Safer et al.<sup>18</sup> (2006), que evaluó los datos de eventos adversos con ISRS comparando estudios doble ciego y controlados con placebo por grupos de edad, evidenció que en promedio el síndrome de activación se presentó en el 10,7% de los niños y el 2,1% de los adolescentes; estos resultados indican una posible vulnerabilidad biológica a desarrollar activación. De manera similar, en un estudio retrospectivo de Zuckerman et al.<sup>19</sup> (2007) en 39 niños menores de 7 años tratados con ISRS, se halló que el 21% de los pacientes experimentaron activación conductual y este fue el evento adverso más común<sup>9</sup>. En otra investigación de Harris et al.<sup>20</sup> (2010) en 17 jóvenes de

7-17 años con diagnóstico de trastorno obsesivo compulsivo tratados con fluvoxamina, la activación ocurrió en el 17% y todos ellos tenían una edad  $\leq 12$  años<sup>9</sup>.

Por último, en el estudio multimodal de ansiedad en niños y adolescentes de Rynn et al.<sup>21</sup> (2015), se aleatorizó a 488 participantes de 7 a 17 años a terapia cognitiva conductual, sertralina, combinación de ambas o placebo, encontrándose que el número total de eventos adversos psiquiátricos fue significativamente más alto en los niños que en los adolescentes (31,7 frente al 23,1%), especialmente la desinhibición. Este estudio destaca la importancia de monitorear sistemáticamente los efectos adversos y usar esta información para guiar el ajuste de la medicación en el grupo de edad más joven<sup>9</sup>.

### Factores relacionados

Entre los factores involucrados en el síndrome de activación se han encontrado la edad, la discapacidad intelectual, el síndrome de Tourette, el trastorno de pánico, los trastornos del desarrollo como el autismo, las características particulares de cada fármaco y las dosis utilizadas<sup>10,18</sup>.

La edad es un factor significativo en la aparición de algunos de los efectos adversos de los antidepresivos, debido a las características particulares de la población pediátrica en cuanto a su desarrollo, su farmacocinética y su farmacodinámica; bajo estas circunstancias, cuando los niños son tratados con antidepresivos y se los compara con los adolescentes, experimentan más eventos adversos totales y relacionados con la activación, y por estos problemas interrumpen en mayor grado el tratamiento<sup>9</sup>.

Algunas particularidades para tener en cuenta en los niños son un cuerpo más pequeño que el de los adultos, una mayor masa de tejido hepático y renal ajustado por peso corporal, mayor contenido de agua y menos grasa y albúmina plasmática a la cual el fármaco pueden unirse; en consecuencia, el volumen de distribución de un fármaco tiende a ser mayor en los niños que en los adultos. Adicionalmente, los niños tienen mayor extracción del fármaco durante el primer paso hepático, poseen menor biodisponibilidad y la metabolización y eliminación son más rápidas. Por otra parte, los receptores de neurotransmisores cambian durante el desarrollo, alcanzan su punto máximo en los años preescolares y declinan progresivamente hasta la adolescencia tardía, cuando se alcanzan los niveles del adulto<sup>22</sup>.

Otro factor relacionado corresponde a los trastornos del desarrollo neurológico, los cuales implican mayor riesgo de síndrome de activación; por ejemplo, en un estudio de Carlson et al.<sup>23</sup> (2003) que examinó la presencia de desinhibición conductual inducida por fármacos en 267 niños hospitalizados, se encontró que esta se presentó en el 7,5% de los pacientes y que los factores que aumentaron el riesgo fueron el trastorno por déficit de atención e hiperactividad, el trastorno generalizado del desarrollo y el uso selectivo de ISRS.

En un análisis retrospectivo de García et al.<sup>24</sup> (2018), en un grupo de 139 niños y adolescentes hospitalizados y tratados con ISRS, la activación se observó en el 20,9% de los pacientes, y entre los factores relacionados de manera estadísticamente

significativa con su aparición se encontraron la edad  $\leq 12$  años y un diagnóstico comórbido del trastorno del espectro autista.

Por otro lado, se ha informado que aunque la activación puede ocurrir en cualquier momento del tratamiento con antidepresivos, parece presentarse más frecuentemente durante las primeras 2-3 semanas de iniciarse el fármaco; además, gran parte de los estudios apuntan que las dosis mayores se asocian con tasas más altas de activación y esta última resuelve cuando el antidepresivo se disminuye o se suspende<sup>9,10</sup>.

Finalmente, se ha encontrado que las variaciones en la farmacocinética (p. ej., biotransformación hepática lenta) o farmacodinámica (p. ej., polimorfismos del transportador de serotonina) provocan reacciones individuales a los antidepresivos y pueden generar vulnerabilidad a ciertos efectos adversos<sup>10</sup>. En este sentido, la fluoxetina y la paroxetina se metabolizan en gran medida por el citocromo P450 isoenzima 2D6 y además son potentes inhibidores del mismo. Por lo tanto, es posible que el aclaramiento reducido de estos fármacos en metabolizadores lentos de la enzima conduzca a mayores concentraciones plasmáticas y genere un mayor riesgo de síndrome de activación<sup>25,26</sup>.

### Fisiopatología del síndrome de activación

Debido a la complejidad para evaluar y definir la activación, ha sido difícil dilucidar con claridad su fisiopatología. Sin embargo, uno de los mecanismos propuestos hasta el momento es el cambio en las concentraciones de serotonina que ocurre tras el inicio del antidepresivo<sup>9</sup>. En este orden de ideas, los ISRS impiden la recaptación de serotonina al bloquear sus transportadores, lo cual aumenta la disponibilidad de este neurotransmisor para estimular la neurona postsináptica y a través de mecanismos adicionales conducir al efecto antidepresivo<sup>27</sup>.

A pesar de ello, hay un retraso de 2-4 semanas hasta el inicio clínico de los efectos antidepresivos y se observa que en este periodo el exceso de serotonina activa los autorreceptores 5-HT<sub>1A</sub> en la neurona presináptica para evitar su liberación adicional; por lo anterior, los efectos adversos agudos de los ISRS podrían ser el resultado de la disminución de serotonina mediada por los receptores mencionados durante la fase inicial del tratamiento; además, la desensibilización de estos autorreceptores y la recuperación de la normal activación neuronal serotoninérgica se produce después de 2-4 semanas de exposición a los ISRS, lo cual se correlaciona con la aparición de la respuesta a estos medicamentos<sup>27,28</sup>.

La velocidad a la que los ISRS estimulan los receptores 5-HT<sub>1A</sub> es proporcional a la concentración máxima del medicamento después de su administración, por lo que se espera que los efectos negativos en el comportamiento con el tratamiento con ISRS sean proporcionales a la velocidad de aumento de su concentración en el cerebro<sup>27</sup>. Además, algunos estudios clínicos informan que los estados hiposerotoninérgicos (bajos niveles en líquido cefalorraquídeo de ácido 5-hidroxiindolacético, un metabolito de la serotonina) se correlacionan con un mayor comportamiento impulsivo y violento, lo cual podría estar relacionado también con la activación<sup>29,30</sup>.

Por otra parte, la disminución inicial de la liberación de serotonérgica bajo los mecanismos descritos podría comprometer la capacidad de los pacientes para autorregular su comportamiento y generar desinhibición relacionada con la activación, la cual a su vez puede conducir a problemas de control de impulsos y conductas autoagresivas y heteroagresivas<sup>10</sup>.

Otras teorías han señalado que los ISRS están asociados con cambios funcionales dentro de circuitos que comprenden la corteza prefrontal y la amígdala; sin embargo, el grado en que un antidepresivo particular podría potenciar o amortiguar la actividad dentro de este circuito no se conoce bien<sup>9</sup>.

Otra teoría plantea que los síntomas de activación con antidepresivos representan una variante de la fase maniaca del trastorno afectivo bipolar (TAB) en jóvenes deprimidos que aún no han experimentado un episodio espontáneo de manía o hipomanía<sup>16</sup>. Si bien no está claro si los ISRS pueden acelerar o causar el desarrollo de manía, es importante tener precaución en jóvenes con alto riesgo de TAB, por ejemplo los que presentan depresión de inicio temprano, curso clínico recurrente, síntomas hipomaniacos y/o mixtos por debajo del umbral, depresión atípica, síntomas psicóticos, respuesta adversa a los antidepresivos y antecedentes familiares de TAB y/o suicidio consumado<sup>31-34</sup>.

Para aclarar la importancia de la activación, la hipomanía y la manía asociada a la utilización de antidepresivos en niños y adolescentes, se han desarrollado algunas investigaciones al respecto. Faedda et al.<sup>35</sup> (2004) analizaron en retrospectiva a 82 pacientes con diagnóstico de TAB pediátrico y encontraron que al 69% se le administró un antidepresivo o un estimulante al menos una vez y que el 58% de los expuestos a estos medicamentos cumplían criterios de manía emergente, con una latencia media de 14 días; además se observó un riesgo mucho mayor con los antidepresivos que con los estimulantes.

En un estudio prospectivo de Strawn et al.<sup>36</sup> (2014) que evaluó la seguridad y la tolerabilidad de los ISRS en niños y adolescentes con trastornos depresivos o de ansiedad y antecedentes familiares de TAB, los eventos adversos ocurrieron en el 57% del grupo de estudio y muchos de ellos estuvieron relacionados con la activación, por ejemplo: irritabilidad, agresión, impulsividad o hiperactividad. En general, los pacientes más jóvenes tenían más probabilidades de sufrir más eventos adversos inducidos por los antidepresivos y de suspender el tratamiento en comparación con los pacientes mayores<sup>9,10,36</sup>.

En otro estudio, de Martin et al.<sup>37</sup> (2004), se encontró evidencia de manía e hipomanía en el 5,4% de más de 87.000 pacientes jóvenes de 5 a 29 años durante el uso de antidepresivos, evidenciándose una tasa de conversión tres veces mayor entre los expuestos a estos medicamentos y un riesgo mayor en el grupo de 10-14 años<sup>38</sup>. Asimismo, en una revisión sistemática de Offidani et al.<sup>17</sup> (2013) sobre el uso de estos medicamentos en depresión y ansiedad juvenil, se encontró que las tasas generales de manía o hipomanía fueron del 8,19% con tratamiento antidepresivo y del 0,17% sin él.

Finalmente, es importante tener en cuenta que el TAB pediátrico presenta desafíos diagnósticos particulares por la influencia del desarrollo en los síntomas y en el curso de la enfermedad, la frecuente superposición sintomática y la comorbilidad con otras afecciones como el trastorno por déficit de atención e hiperactividad, la depresión, la ansiedad y

los problemas de conducta, cuyos síntomas también pueden confundirse con el síndrome de activación<sup>35</sup>.

### Activación inducida por antidepresivos y su relación con el riesgo de suicidio

Existe controversia sobre el posible aumento de la ideación y el comportamiento suicida con el uso de antidepresivos; no obstante, el mecanismo por el cual esto sucede no está claramente definido; algunos investigadores especulan que el síndrome de activación puede estar relacionado con dichas conductas suicidas, pero la evidencia es contradictoria y los métodos y las escalas para medir objetivamente estos hechos son escasos<sup>9,10,39</sup>.

En 2004 la FDA emitió una advertencia indicando que los antidepresivos se asociaban con un mayor riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas en niños y adolescentes y señaló que tras el inicio de la terapia, debía vigilarse de cerca la aparición de empeoramiento clínico, tendencias suicidas o cambios inusuales en el comportamiento. El riesgo de suicidio con estos fármacos se identificó en un análisis combinado de 24 ensayos controlados con placebo realizados a corto plazo, los cuales usaron 9 fármacos antidepresivos en niños y adolescentes con trastorno depresivo mayor, trastorno obsesivo compulsivo y otros trastornos psiquiátricos. El análisis mostró un mayor riesgo de suicidio durante los primeros meses de tratamiento en quienes recibieron antidepresivos; también evidenció que con el uso del fármaco el riesgo promedio de tales eventos fue del 4%, lo cual supone el doble de riesgo que con placebo (2%); sin embargo, no se produjeron suicidios consumados en estos ensayos<sup>40-44</sup>. En respuesta a lo anterior, se produjo una disminución en las tasas de prescripción de antidepresivos debido a los interrogantes surgidos con el estudio y se generó la necesidad de sopesar cuidadosamente los beneficios y los riesgos de su uso en cada paciente<sup>10,45-47</sup>.

Otros estudios indican que la activación conductual inducida por antidepresivos no es un desencadenante de comportamiento suicida. Por ejemplo, el análisis de la base de datos del Estudio de Tratamiento para Adolescentes con Depresión (TADS)<sup>48</sup> no mostró una asociación entre los síntomas de activación y comportamiento suicida; este fue un ensayo clínico aleatorizado y controlado de 36 semanas en 439 jóvenes con depresión mayor en tratamiento farmacológico y psicoterapéutico, que se llevó a cabo para determinar si los eventos suicidas ocurridos temprano en el tratamiento eran predecibles por características como la gravedad de la depresión o se antecedían por deterioro clínico o síntomas como irritabilidad, acatisia, interrupción del sueño o manía. De la muestra estudiada, el 10% tuvo al menos un evento suicida, pero solo 1 paciente experimentó síntomas de activación conductual como insomnio, labilidad emocional e irritabilidad en las 2 semanas previas a un evento suicida. Los autores indicaron que la mayoría de los eventos suicidas ocurrieron en el contexto de una depresión persistente, una mejoría insuficiente y un conflicto interpersonal agudo; por otra parte, no hubo evidencia de que la activación conductual inducida por medicamentos fuera precursora y se encontró que la gravedad de la ideación suicida autovalorada y de los síntomas

depresivos predijeron la aparición de tendencias suicidas durante el tratamiento<sup>48</sup>.

Además de todo lo anterior, el síndrome de activación debe distinguirse de fenómenos energizantes que se producen cuando un paciente deprimido alberga pensamientos suicidas aunque no tiene la energía para realizar el acto autolesivo. En tales circunstancias, en la fase temprana del tratamiento anti-depresivo la energía del paciente aumenta pero el estado de ánimo aún no ha mejorado, lo cual genera un mayor riesgo de que el paciente realice el acto suicida; de esta manera, el anti-depresivo no causa propiamente el suicidio, sino que restaura la falta de energía<sup>10,11</sup>.

Es necesario considerar, entonces, que el síndrome de activación no es el único factor relacionado con conductas suicidas en pacientes tratados con antidepresivos. Otros elementos que aumentan la probabilidad de que ocurran eventos de este tipo son: la susceptibilidad a sufrir TAB, la presencia de autolesiones no suicidas y de alta ideación suicida de base, la falta de respuesta al tratamiento con progresión del trastorno inicial, los conflictos familiares, el abuso de drogas y las diferencias en el desarrollo<sup>11,49,50</sup>. En este último punto, se ha observado que una falta de madurez en la mielinización prefrontal podría predisponer a impulsividad y se han encontrado mayores densidades de los receptores serotoninérgicos 5HT1A y 5HT2A en individuos más jóvenes, evidenciándose que una mayor densidad de receptores 5HT1A podría llevar a menor producción serotoninérgica y se asocia con intentos de suicidio de mayor letalidad y falta de respuesta a ISRS. A su vez, una mayor densidad de receptores 5HT2A se ha asociado con agresión impulsiva, un factor de riesgo clave para el suicidio juvenil<sup>49</sup>.

### Tratamiento del síndrome de activación relacionado con antidepresivos

Las estrategias para la prevención del síndrome de activación y de otros efectos secundarios incluyen el inicio de antidepresivo a dosis bajas y un incremento gradual hasta sus dosis terapéuticas<sup>9</sup>.

Si un paciente desarrolla síndrome de activación, hay evidencia de que disminuir la dosis o suspender el fármaco puede ser eficaz para reducir este efecto secundario.

Otra estrategia es el cambio a otro antidepresivo, pero se debe considerar que los pacientes que han experimentado activación con un agente tienen mayor probabilidad de sufrir nuevamente este efecto secundario con otro medicamento.

También se debe evaluar el cumplimiento de la medicación, dado que la suspensión abrupta del medicamento puede producir un síndrome de discontinuación que semeje los síntomas de activación<sup>9,51,52</sup>.

### Estrategias para minimizar el riesgo de conductas suicidas al usar antidepresivos en niños y adolescentes

**Formación:** se debe instruir a los pacientes y a los cuidadores sobre los posibles efectos adversos de los antidepresivos,

como manía, agitación, acatisia y alteraciones en el patrón del sueño, los cuales podrían aumentar el riesgo de eventos suicidas. También se debe explicar que existe un riesgo pequeño de aparición de eventos suicidas en ensayos clínicos, pero que el número de jóvenes que se benefician del tratamiento es mucho mayor que el de pacientes que sufren estos eventos<sup>49,53-55</sup>. Es importante hacer énfasis en que los síntomas depresivos no se resolverán de inmediato tras comenzar un antidepresivo y que es mayor la probabilidad de obtener un alivio sintomático con el medicamento en comparación con el riesgo de tener una conducta suicida<sup>52,56</sup>.

**Monitoreo cercano durante el inicio del tratamiento y cambios de dosis:** los eventos suicidas tienden a ocurrir temprano en el tratamiento<sup>57</sup>. Los pacientes deben ser observados semanalmente durante las primeras 4 semanas después del inicio del medicamento; si esto no es posible, deberían ser seguidos por teléfono u otras tecnologías. También es importante controlar la adherencia al tratamiento, pues la falta de esta se asocia con mala respuesta<sup>49,55,58</sup>.

**Considerar seriamente suspender el antidepresivo o bajar la dosis en caso de efectos adversos:** la aparición de manía, agitación, acatisia, empeoramiento de la depresión, ansiedad grave o ideación suicida asociada con el inicio del medicamento o el cambio de la dosis deben tomarse en serio. En ausencia de otras razones para explicar estos eventos adversos, se debe reducir la dosis o suspender el antidepresivo<sup>49</sup>.

**Dosificación racional:** iniciar el medicamento de forma gradual y aumentar la dosis según respuesta y tolerancia<sup>49</sup>.

**Buscar una respuesta rápida con el tratamiento:** hay alguna evidencia de que la combinación de medicamentos y terapia cognitiva conductual genera una respuesta más rápida y efectiva en la disminución en los síntomas depresivos y ansiosos<sup>49,59,60</sup>.

Identificar los factores biopsicosociales y las comorbilidades que generan riesgo de eventos suicidas y resistencia al tratamiento<sup>49,61,62</sup>.

### Conclusiones

Los síntomas de activación con ISRS son un evento adverso importante en niños y adolescentes que cuando se presentan, aumentan la probabilidad de suspender el fármaco y afectar a la respuesta al tratamiento.

La determinación del síndrome se complica porque actualmente no existe una definición precisa y faltan medidas objetivas para evaluarlo. Además, es difícil distinguirlo de un empeoramiento del trastorno psiquiátrico de base o de un viraje a manía con antidepresivos.

Existen factores que pueden predisponer a la aparición del síndrome, como la edad, las diferencias de desarrollo cerebral en la población pediátrica, las características particulares del paciente o del fármaco, los trastornos del desarrollo neurológico, las dosis y las concentraciones plasmáticas de los medicamentos. Se ha considerado que este síndrome puede estar relacionado con tendencias suicidas, aunque la evidencia para respaldar dicho vínculo es contradictoria, por lo cual son necesarios más estudios al respecto.

## Financiación

Ninguna.

## Conflictos de intereses

Ninguno.

## BIBLIOGRAFÍA

- Wong DT, Horng JS, Bymaster FP, Hauser KL, Molloy BB. A selective inhibitor of serotonin uptake: Lilly 110140, 3-(p-trifluoromethylphenoxy)-N-methyl-3-phenylpropylamine. *Life Sci.* 1974;15:471-9.
- Wong DT, Bymaster FP, Horng JS, Molloy BB. A new selective inhibitor for uptake of serotonin into synaptosomes of rat brain: 3-(p-trifluoromethylphenoxy)-N-methyl-3-phenylpropylamine. *J Pharmacol Exp Ther.* 1975;193:804-11.
- Hillhouse TM, Porter JH. A brief history of the development of antidepressant drugs: From monoamines to glutamate. *Exp Clin Psychopharmacol.* 2015;23:1-21.
- Haddad PM, Nutt DJ. eds *Seminars in Clinical Psychopharmacology*. 3. a ed. Oxford: Cambridge University Press; 2020. <http://dx.doi.org/10.1017/9781911623465>.
- Dale E, Bang-Andersen B, Sánchez C. Emerging mechanisms and treatments for depression beyond SSRIs and SNRIs. *Biochem Pharmacol.* 2015;95:81-97.
- Stahl Online. Disponible en: <https://sthalonline.cambridge.org/essential.4th.chapter.jsf?page=chapter7.introduction.htm&name=Chapter%207&title=General%20principles%20of%20antidepressant%20action#oc2598-7-1>. Consultado 15 Nov 2020.
- Ishima T, Fujita Y, Hashimoto K. Interaction of new antidepressants with sigma-1 receptor chaperones and their potentiation of neurite outgrowth in PC12 cells. *Eur J Pharmacol.* 2014;727:167-73.
- Dwyer JB, Bloch MH. Antidepressants for pediatric patients. *Curr Psychiatry.* 2019;18:26F-42F.
- 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;48:50-62.
- Amitai M, Chen A, Weizman A, Apter A. SSRI-induced activation syndrome in children and adolescents—what is next? *Curr Treat Options Psychiatry.* 2015;2:28-37.
- Goodman WK, Murphy TK, Storch EA. Risk of adverse behavioral effects with pediatric use of antidepressants. *Psychopharmacology (Berl).* 2007;191:87-96.
- Reinblatt SP, dosReis S, Walkup JT, Riddle MA. Activation adverse events induced by the selective serotonin reuptake inhibitor fluvoxamine in children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2009;19:119-26.
- Bussing R, Reid AM, McNamara JP, Meyer JM, Guzik AG, Mason DM, et al. A pilot study of actigraphy as an objective measure of SSRI activation symptoms: Results from a randomized placebo controlled psychopharmacological treatment study. *Psychiatry Res.* 2015;225:440-5.
- Riddle MA, King RA, Hardin MT, Scahill L, Ort SI, Chappell P, et al. Behavioral side effects of fluoxetine in children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 1990;1:193-8.
- Pine DS, Walkup JT, Labellarte MJ, Riddle MA, Greenhill L, Klein R, et al. Fluvoxamine for the treatment of anxiety disorders in children and adolescents. *N Engl J Med.* 2001;344:1279-85.
- Wilens TE, Biederman J, Kwon A, Chase R, Greenberg L, Mick E, et al. A systematic chart review of the nature of psychiatric adverse events in children and adolescents treated with selective serotonin reuptake inhibitors. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2003;13:143-52.
- 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;82:132-41.
- Safer DJ, Zito JM. Treatment-emergent adverse events from selective serotonin reuptake inhibitors by age group: children versus adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2006;16:159-69.
- Zuckerman ML, Vaughan BL, Whitney J, Dodds A, Yakhkind A, MacMillan C, et al. Tolerability of selective serotonin reuptake inhibitors in thirty-nine children under age seven: a retrospective chart review. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2007;17:165-74.
- Harris, Eng E, Kowatch HY, Delgado R, Saldaña SVSN. Disinhibition as a side effect of treatment with fluvoxamine in pediatric patients with obsessive-compulsive disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2010;20:347-53.
- Rynn MA, Walkup JT, Compton SN, Sakolsky DJ, Sherrill JT, Shen S, et al. Child/adolescent anxiety multimodal study: evaluating safety. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2015;54:180-90.
- Vitiello B. Principios de uso de medicación psicotrópica en niños y adolescentes. En: Rey JM, editor. Libro electrónico de IACAPAP de salud mental en niños y adolescentes. Asociación Internacional de Psiquiatría y Profesiones Aliadas de Niños y Adolescentes. Published online 2016.
- Carlson GA, Mick E. Drug-induced disinhibition in psychiatrically hospitalized children. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2003;13:153-63.
- García-Delgar B, Morer A, Varela E, Romero S, García M, Coffey BJ, et al. Activation in children and adolescents treated with selective serotonin reuptake inhibitors: a weighty reason? *J Clin Psychopharmacol.* 2018;38:475-80.
- Brøsen K. Some aspects of genetic polymorphism in the biotransformation of antidepressants. *Therapie.* 2004;59:5-12.
- Hicks JK, Bishop JR, Sangkuhl K, Müller DJ, Ji Y, Leckband SG, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of selective serotonin reuptake inhibitors. *Clin Pharmacol Ther.* 2015;98:127-34.
- Rahn KA, Cao Y-J, Hendrix CW, Kaplin AI. The role of 5-HT1A receptors in mediating acute negative effects of antidepressants: implications in pediatric depression. *Transl Psychiatry.* 2015;5, e563-e563.
- Metts AV, Rubin-Falcone H, Ogden RT, Lin X, Wilner DE, Burke AK, et al. Antidepressant medication exposure and 5-HT1A autoreceptor binding in major depressive disorder. *Synapse.* 2019;73:e22089.
- Kruesi MJ, Rapoport JL, Hamburger S, Hibbs E, Potter WZ, Lenane M, et al. Cerebrospinal fluid monoamine metabolites, aggression, and impulsivity in disruptive behavior disorders of children and adolescents. *Arch Gen Psychiatry.* 1990;47:419-26.
- Placidi GPA, Oquendo MA, Malone KM, Huang Y-Y, Ellis SP, Mann JJ. Aggressivity, suicide attempts, and depression: relationship to cerebrospinal fluid monoamine metabolite levels. *Biol Psychiatry.* 2001;50:783-91.
- Goldsmith M, Singh M, Chang K. Antidepressants and psychostimulants in pediatric populations: is there an association with mania? *Pediatr Drugs.* 2011;13:225-43.

32. Joseph MF, Youngstrom EA, Soares JC. Antidepressant-coincident mania in children and adolescents treated with selective serotonin reuptake inhibitors. *Future Neurol.* 2008;4:87-102.
33. O'Donovan C, Alda M. Depression preceding diagnosis of bipolar disorder. *Front Psychiatry.* 2020;11.
34. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Bond DJ, Frey BN, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2018;20:97-170.
35. Faedda GL, Baldessarini RJ, Glovinsky IP, Austin NB. Treatment-emergent mania in pediatric bipolar disorder: a retrospective case review. *J Affect Disord.* 2004;82:149-58.
36. Strawn JR, Adler CM, McNamara RK, Welge JA, Bitter SM, Mills NP, et al. Antidepressant tolerability in anxious and depressed youth at high risk for bipolar disorder: a prospective naturalistic treatment study. *Bipolar Disord.* 2014;16:523-30.
37. Martin A, Young C, Leckman JF, Mukonoweshuro C, Rosenheck R, Leslie D. Age effects on antidepressant-induced manic conversion. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2004;158:773.
38. Baldessarini RJ, Faedda GL, Hennen J. Risk of mania with antidepressants. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2005;159:298, author reply 298-299.
39. Reid JM, Storch EA, Murphy TK, Bodzin D, Mutch PJ, Lehmkühl H, et al. Development and psychometric evaluation of the treatment-emergent activation and suicidality assessment profile. *Child Youth Care Forum.* 2010;39:113-24.
40. Culpepper L, Davidson JRT, Dietrich AJ, Goodman WK, Kroenke K, Schwenk TL. Suicidality as a possible side effect of antidepressant treatment. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 2004;6:79-86.
41. McCain JA. Antidepressants and suicide in adolescents and adults. *Pharm Ther.* 2009;34:355-78.
42. FDA. Suicidality in children and adolescents being treated with antidepressant medications. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/suicidality-children-and-adolescents-being-treated-antidepressant-medications>. Consultado 15 Nov 2020.
43. Reid AM, McNamara JPH, Murphy TK, Guzick AG, Storch EA, Geffken GR, et al. Side-effects of SSRIs disrupt multimodal treatment for pediatric OCD in a randomized-controlled trial. *J Psychiatr Res.* 2015;71:140-7.
44. Leslie LK, Newman TB, Chesney PJ, Perrin JM. The Food and Drug Administration's deliberations on antidepressant use in pediatric patients. *Pediatrics.* 2005;116:195-204.
45. Reid AM, McNamara JPH, Murphy TK, Guzick AG, Storch EA, Geffken GR, et al. Changes in antidepressant use by young people and suicidal behavior after FDA warnings and media coverage: quasi-experimental study. *BMJ.* 2014;348, g3596-g3596.
46. Gibbons RD, Brown CH, Hur K, Marcus SM, Bhaumik DK, Erkens JA, et al. Early evidence on the effects of regulators' suicidality warnings on SSRI prescriptions and suicide in children and adolescents. *Am J Psychiatry.* 2007;164:1356-63.
47. Noel C. Antidepressants and suicidality: History, the black-box warning, consequences, and current evidence. *Ment Health Clin.* 2015;5:202-11.
48. Vitiello B, Silva SG, Rohde P, Kratochvil CJ, Kennard BD, Reinecke MA, et al. Suicidal events in the Treatment for Adolescents with Depression Study (TADS). *J Clin Psychiatry.* 2009;70:741-7.
49. Brent DA. Antidepressants suicidality. *Psychiatr Clin North Am.* 2016;39:503-12.
50. Wilkinson P, Kelvin R, Roberts C, Dubicka B, Goodyer I. Clinical and psychosocial predictors of suicide attempts and nonsuicidal self-injury in the Adolescent Depression Antidepressants and Psychotherapy Trial (ADAPT). *Am J Psychiatry.* 2011;168:495-501.
51. Hosenbocus S, Chahal R. SSRIs and SNRIs: A review of the discontinuation syndrome in children and adolescents. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2011;20:60-7.
52. Naguy A. SSRIs-related behavioural syndromes in children and adolescents. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2016;25:69-70.
53. ParentsMedGuide.org. <http://parentsmedguide.org/>. Consultado 15 Nov 2020.
54. Jane Garland E, Kutcher S, Virani A, Elbe D. Update on the use of SSRIs and SNRIs with children and adolescents in clinical practice. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2016;25:4-10.
55. Cheung AH, Zuckerbrot RA, Jensen PS, Laraque D, Stein REK. GLAD-PC STERLING GROUP Guidelines for Adolescent Depression in Primary Care (GLAD-PC): Part II. Treatment and ongoing management. *Pediatrics.* 2018:141.
56. Mann JJ, Emslie G, Baldessarini RJ, Beardslee W, Fawcett JA, Goodwin FK, et al. ACNP Task Force Report on SSRIs and Suicidal Behavior in Youth. *Neuropsychopharmacology.* 2006;31:473-92.
57. Jick H, Kaye JA, Jick SS. Antidepressants and the risk of suicidal behaviors. *JAMA.* 2004;292:338-43.
58. MacQueen GM, Frey BN, Ismail Z, Jaworska N, Steiner M, Leshout RJ, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 6. Special populations: youth, women, and the elderly. *Can J Psychiatry.* 2016;61:588-603, <http://dx.doi.org/10.1177/0706743716659276>.
59. March J, Silva S, Petrycki S, Curry J, Wells K, Fairbank J, et al. Fluoxetine, cognitive-behavioral therapy, and their combination for adolescents with depression: Treatment for Adolescents With Depression Study (TADS) randomized controlled trial. *JAMA.* 2004;292:807-20.
60. Wang Z, Whiteside SPH, Sim L, Farah W, Morrow AS, Alsawas M, et al. Comparative effectiveness and safety of cognitive behavioral therapy and pharmacotherapy for childhood anxiety disorders: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2017;171:1049-1056.
61. Itzhaky L, Gratch I, Galfalvy H, Keilp JG, Burke AK, Oquendo MA, et al. Psychosocial risk factors and outcomes associated with suicide attempts in childhood: A retrospective study. *J Psychiatr Res.* 2020;125:129-35.
62. Kasen S, Chen H. Social context and change in suicide ideation in a community sample of youths. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2020;55:319-27.