

A. Blázquez Hinojosa; S. Mas Herrero; MT. Plana Turró; A. Lafuente Flo; I. Méndez Blanco; L. Lázaro García.
Hospital Clínic i Provincial. Barcelona.

Correspondencia:

Ana Blázquez
abhinojo@clinic.ub.es.

Financiación: El estudio ha sido posible con la financiación del Instituto Carlos III y “Cofinanciado por FEDER. Unión Europea. Una manera de hacer Europa”, la Fundación Alicia Koplowitz y con el apoyo de la Generalitat de Catalunya al grupo de Psiquiatría y Psicología Infantil (2009 SGR 1119).

Niveles plasmáticos de fluoxetina y mejoría clínica en una muestra de pacientes con Trastorno Depresivo Mayor, Trastorno Obsesivo-Compulsivo y Trastorno de Ansiedad Generalizada.

Plasmatic concentrations of fluoxetine and clinical improvement in patients with Major Depressive Disorder, Obsessive-Compulsive Disorder and Generalized Anxiety Disorder.

RESUMEN

Introducción: A pesar de que la fluoxetina es un fármaco de eficaz en el tratamiento del trastorno depresivo mayor (TDM), el trastorno obsesivo compulsivo (TOC) y el trastorno de ansiedad generalizada (TAG), un porcentaje de pacientes no responden al tratamiento.

Objetivo: Determinar si los niveles plasmáticos de fluoxetina a las 8 y 12 semanas del inicio del tratamiento se correlacionan con la mejoría clínica del paciente.

Material y Métodos: Se incluyeron todos los adolescentes diagnosticados de TDM, TOC y TAG, que iniciaron fluoxetina entre junio y diciembre de 2011. Para determinar la mejoría clínica se administraron las escalas CDI, SCARED, OCI y CGI a las semanas 0, 8 y 12 y la escala UKU para evaluar efectos secundarios al trata-

miento. La correlación de Spearman se usó para establecer la relación entre las variables.

Resultados: Participaron 18 pacientes. El 66,6% fueron diagnosticados de TDM, 16,7% de TAG y 16,7% de TOC. En la semana 8, los niveles plasmáticos de fluoxetina se correlacionaron de forma positiva con la puntuación en la UKU (rho de Spearman 0,48 p= 0,044) y con mayor disminución en la puntuación del CGI (rho de Spearman 0,56 p= 0,014). A las 12 semanas, los niveles plasmáticos de fluoxetina se correlacionaron de forma positiva con la puntuación en la UKU (rho de Spearman 0,49; p=0,038) y con mayor disminución en la puntuación en la escala CGI (rho de Spearman 0,58; p=0,011).

Conclusiones: Los niveles plasmáticos de fluoxetina se relacionan con la aparición de síntomas secundarios al tratamiento y con mejoría clínica.

A. Blázquez Hinojosa; S. Mas Herrero; MT. Plana Turró; A. Lafuente Flo; I. Méndez Blanco; L. Lázaro García

Niveles plasmáticos de fluoxetina y mejoría clínica en una muestra de pacientes con Trastorno Depresivo Mayor, Trastorno Obsesivo-Compulsivo y Trastorno de Ansiedad Generalizada

Palabras clave: adolescentes, farmacocinética, trastorno depresivo mayor, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de ansiedad generalizada.

ABSTRACT

Introduction: Although fluoxetine is a useful drug in the treatment of major depression disorder (MDD), obsessive compulsive disorder (OCD) and generalized anxiety disorder (GAD) in adolescents, a percentage of the patients do not respond to treatment.

Aim: Determine if clinical improvement is related to plasma concentration of fluoxetine at 8 and 12 weeks after starting treatment.

Materials and Methods: The study was carried out in children and adolescents treated with fluoxetine and with diagnoses of MDD, OCD, or GAD. The period of recruitment was from June to December 2011. To assess clinical improvement CDI, SCARED, OCI and CGI scales were administered at weeks 0, 8, 12. UKU scale was administered to assess side effects of treatment. Spearman's rank correlation coefficient was used to assess relationship between two variables.

Results: The sample was 18 patients. 66% diagnosed MDD, 16,7% GAD and 16,7% OCD. At week 8, a significant linear correlation between plasmatic concentrations of fluoxetine and side effects (measured by UKU scale) was found (Spearman's rank correlation coefficient= 0.48 $p= 0.044$) and between plasmatic concentrations of fluoxetine and punctuation at CGI scale (Spearman's rank correlation coefficient= 0.56 $p= 0.014$). At week 12, a significant linear correlation between plasmatic concentrations of fluoxetine and side effects was found (Spearman's rank correlation coefficient= 0.49 $p= 0.038$) and between plasmatic concentrations of fluoxetine and punctuation at CGI scale (Spearman's rank correlation coefficient= 0.58 $p= 0.011$).

Conclusions: The side effects were related to plasmatic concentrations of fluoxetine and clinical improvement.

Key words: adolescents, pharmacokinetics, major depression disorder, obsessive compulsive disorder, generalized anxiety disorder.

INTRODUCCIÓN

La fluoxetina (FLX) fue el primer inhibidor de la recaptación de la serotonina (ISRS) disponible para el uso clínico, en la mayoría de países (1). Actualmente es el único ISRS aprobado por la Agencia Europea del Medicamento, como tratamiento del trastorno depresivo (moderado a severo) en niños a partir de 8 años, en los que el tratamiento psicológico no ha sido efectivo (2). La FLX, es también utilizada como tratamiento de otros trastornos como el trastorno obsesivo compulsivo (TOC) y el trastorno de ansiedad generalizada (TAG) (3). A pesar de su eficacia, entre un 30 y un 40% de los pacientes no responden al tratamiento (4).

La FLX es una mezcla racémica de dos enantiómeros (la S y la R-Fluoxetina), que son equipotentes en la inhibición del recaptador de serotonina (5). Su metabolito activo, llamado Norfluoxetina (NORFLX), es fruto de la demetilación hepática y da lugar a dos enantiómeros de distinta potencia (la S y la R- NORFLX) siendo la S- NORFLX 20 veces más potente que la R como inhibidora de la serotonina (1, 6, 7, 8). En numerosos estudios se indica que en la N-demetilación de la FLX a NORFLX está implicado el Citocromo P450 y en especial la isoenzima CYP2D6 y en menor medida la CYP2C9. Así mismo, se ha postulado que la gran variabilidad interindividual en cuanto a concentraciones plasmáticas de fármaco, después de la administración de la misma dosis de este, podría deberse a diferencias en la actividad de las enzimas CYP2D6 y CYP2C9 (9,10). Por tanto, la determinación de las concentraciones plasmáticas de FLX podría aportarnos información sobre la variabilidad en la respuesta clínica (11), a pesar de que no existe una relación clara entre concentración plasmática de FLX y mejoría clínica (12). En población infanto-juvenil son escasos los estudios en que se recoge información sobre los niveles plasmáticos de FLX (3, 13). En el estudio de Wilens et al., se concluyó que las concentraciones máximas de FLX en sangre eran 2 veces mayores en niños que en adolescentes y 1,7 veces mayores en el caso de la NORFLX y que existía gran variabilidad interindividual en cuanto a mejoría clínica. Cuando se normalizó por peso corporal no se hallaron diferencias de concentraciones entre niños y adolescentes. Se recomienda a raíz de este estudio iniciar el tratamiento con una dosis de 10mg/día en niños y 20mg/día en adolescentes (3,4). En el estudio de Koelch et al. realizado en población con edades comprendidas entre los 8 y los 19 años, se encontró que

las concentraciones plasmáticas de FLX+NORFLX son similares a las obtenidas en adultos y no se halló relación entre concentración plasmática de FLX+NORFLX y efectos adversos medidos con la escala UKU (Udvalg for Kliniske Undersogelser Side Effect Rating Scale) (14) ni con mejoría clínica medida con la escala CGI-I (Clinical Global Impresion Improvement subscale) (15).

OBJETIVOS

Se pretende determinar si los niveles plasmáticos de FLX a las 8 y 12 semanas del inicio del tratamiento se correlacionan con la mejoría clínica del paciente y con los efectos secundarios al tratamiento.

MATERIAL Y MÉTODOS

Sujetos y procedimientos

El estudio se llevó a cabo en el Servicio de Psiquiatría y Psicología Infantil y Juvenil del Instituto de Neurociencias del Hospital Clínic i Provincial de Barcelona. El período de reclutamiento fue de junio a diciembre de 2011, incluyéndose un total de 18 sujetos, con edades comprendidas entre los 10 y los 17 años. Todos los sujetos cumplían criterios diagnósticos de TDM, TOC o TAG según el DSM-IV (APA, 1994). El psiquiatra del paciente fue quien realizó el diagnóstico y quien decidió que tratamiento era más adecuado para este paciente. En el momento de iniciar el tratamiento farmacológico con FLX el psiquiatra del paciente le proponía participar en el estudio. En la semana 0 de estudio, se confirmaba el diagnóstico de los pacientes, mediante la versión española de la entrevista K-SADS-PL (Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version) (16).

La dosis de inicio del tratamiento con FLX era 10mg/día, pudiendo incrementar su psiquiatra habitual la dosis (hasta 60mg/día), en función de la evolución clínica y teniendo en cuenta los distintos diagnósticos (TDM, TOC o TAG).

La información sobre la severidad de la enfermedad se obtuvo mediante la administración de las escalas CDI (17), OCI/CV (18), SCARED (19), CGI (15) y EEAG (20)/CGAS (21) y la CYBOCS (22) en los diagnósticos de TOC.

A las 8 y a las 12 semanas se administraron nuevamente las escalas CDI, SCARED, OCI, CGI y GAF/CGAS y CYBOCS en TOC para evaluar la mejoría clínica. También se administró la escala UKU para evaluar efectos

secundarios (14). Así mismo, se realizó una extracción sanguínea a las 8 y 12 semanas para medir los niveles plasmáticos de FLX, siguiendo una metodología de cromatografía ya utilizada previamente (23).

Todos los procedimientos fueron aprobados por el comité ético del hospital, entregándose un consentimiento a todos los pacientes con la explicación del estudio, que los padres retornaron firmado.

Escalas administradas

CDI (inventario de depresión infantil): diseñado para medir la sintomatología depresiva en niños y adolescentes. Consta de 27 ítems. Se considera TDM en aquellos que puntúan más de 19 (17).

OCI/CV (versión infantil del inventario de sintomatología obsesivo-compulsiva): Consta de 21 ítems y se autoadministra a niños entre 7 y 17 años. Puntuaciones por encima de 17 se consideran presencia de síntomas obsesivos y/o compulsivos (18).

CYBOCS (versión infantil de la escala Yale Brown de obsesiones y compulsiones). Entrevista administrada para evaluar la severidad de sintomatología obsesivo-compulsiva en niños. Puntuaciones por encima de 16 sugieren diagnóstico de TOC (22).

Scared (Screen for child Anxiety related Emotional disorders): diseñado para medir sintomatología ansiosa en niños y adolescentes. Consta de 41 ítems. Puntuaciones por encima de 25 se consideran sugerentes de sintomatología ansiosa. Se administra a pacientes y padres (19).

CGI (escala de impresión clínica global): evalúa la gravedad del cuadro clínico. Las puntuaciones van del 1 (normal) al 7 (extremadamente enfermo) (15). La escala CGI-I permite al profesional evaluar la respuesta clínica. Puntuaciones de 1 y 2 sugieren mejoría clínica. (15)

EEAG (20)/CGAS (21) (escala de evaluación de la actividad global): ambas escalas evalúan la actividad psicológica, social y laboral del paciente. La CGAS se administra en pacientes menores de 12 años. Son escalas numéricas en que la puntuación va del 1 al 100. Puntuaciones por encima de 70 se consideran como funcionamiento normal.

UKU (14): evalúa efectos secundarios al tratamiento.

Análisis Estadístico

El análisis de los resultados se realizó con el programa SPSS 15.0 para Windows. La correlación de Spearman

A. Blázquez Hinojosa; S. Mas Herrero; MT. Plana Turró; A. Lafuente Flo; I. Méndez Blanco; L. Lázaro García

Niveles plasmáticos de fluoxetina y mejoría clínica en una muestra de pacientes con Trastorno Depresivo Mayor, Trastorno Obsesivo-Compulsivo y Trastorno de Ansiedad Generalizada

se utilizó para establecer la relación entre las variables. El nivel de significación estadística se estableció como $p < 0.05$.

RESULTADOS

Participaron 18 pacientes: 6 varones (33,3%) y 12 hembras (66,7%). La media de edad de la muestra fue de 14,67 años (DS 2,169). La distribución de los diagnósticos fue: 66,6% TDM, 16,7% TAG y 16,7% TOC.

La tabla 1 muestra las puntuaciones medias de las distintas escalas al inicio del tratamiento, a las 8 y a las 12 semanas.

La dosis media de FLX a las 8 semanas fue de 22,44mg/día (DS 12,472) y la media de niveles plasmáticos de FLX fue de 27,72ng/ml (DS 28,375). La dosis de FLX se correlacionó de forma positiva con los niveles plasmáticos de fluoxetina a las 8 semanas de inicio del tratamiento (rho de Spearman 0,79; $p=0,000$). Los niveles plasmáti-

cos de FLX se correlacionaron de forma positiva con la disminución en la puntuación del CGI (rho de Spearman 0,56; $p=0,014$) y con la puntuación en la escala UKU (rho de Spearman 0,48; $p=0,044$), siendo los efectos secundarios más frecuentes astenia y somnolencia.

A las 12 semanas la dosis media de FLX fue de 27mg/día (DS 15,404) y la media de niveles plasmáticos fue de 34,33ng/ml (DS 31,440). La dosis de FLX se correlacionó de forma positiva con los niveles plasmáticos de fluoxetina a las 12 semanas de inicio del tratamiento (rho de Spearman 0,67; $p=0,002$). Los niveles plasmáticos de FLX se correlacionaron de forma positiva con la puntuación en la escala UKU (rho de Spearman 0,49; $p=0,038$), siendo los efectos secundarios más frecuentes astenia, dificultad concentración y somnolencia y con mayor disminución en la puntuación en la escala CGI (rho de Spearman 0,58; $p=0,011$).

Tabla 1. Puntuaciones medias de las distintas escalas al inicio, semana 8 y 12 del inicio del tratamiento con FLX (^a Sólo en pacientes afectados de TOC)

Escalas	Inicio Media/DS	Semana 8 Media/DS	Semana 12 Media/DS
CDI	26,36/12,113	18,94/12,730	18,00/12,267
OCI/CV	17,33/8,971	15,56/11,310	14,61/9,512
CYBOCS ^a	28,33/6,656	20,67/5,861	23,00/4,362
Scared niños	37,83/11,455	34,83/17,843	32,44/18,180
Scared padres	29,33/10,392	29,06/12,492	28,50/11,465
CGI	4,61/0,778	3,61/0,698	3,00/0,907
EEAG/CGAS	34,33/13,284	52,11/9,634	59,33/7,859
UKU		2,00/2,951	1,33/2,000

DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio nos confirman que hay una relación estadísticamente significativa entre la dosis de FLX y los niveles plasmáticos de fármaco, así como que dichos niveles plasmáticos se relacionan con la respuesta al tratamiento y con la aparición de efectos secundarios.

La relación entre dosis y niveles había sido previamente encontrada en un estudio llevado a cabo en paci-

entes adultos afectados de TDM (7). En el estudio TORDIA (24) llevado a cabo en población adolescente afecta de TDM, se halló también una relación estadísticamente significativa entre dosis de FLX a las 12 semanas de inicio del tratamiento y niveles plasmáticos. En otro estudio, en que se relacionan niveles plasmáticos de fluoxetina + norfluoxetina en adolescentes, no se encontró relación con la dosis de fármaco (13).

Respecto a la relación entre niveles plasmáticos de

FLX y respuesta a tratamiento y/o efectos secundarios al tratamiento, los resultados en la literatura son controvertidos. Diversos estudios en adultos no han encontrado relación clara entre concentración plasmática de FLX y mejoría clínica (11,12). En adultos, el estudio de Charlier et al. encontró relación entre concentración plasmática de FLX y mejoría clínica medida por la escala CGI-I (7). En adolescentes, ni en el estudio llevado a cabo por Sakolsky et al. ni en el de Koelch encuentran relación entre niveles plasmáticos y mejoría clínica (medida por el CGI-I) ni tampoco con los efectos secundarios al tratamiento (13, 24). En nuestro estudio en cambio, si encontramos dicha relación. Existen diversas diferencias entre nuestro estudio y el estudio TORDIA (24), que podrían justificar los resultados obtenidos. Por un lado el tamaño de la muestra, en el caso de nuestro estudio el tamaño es pequeño (18 pacientes) y en el TORDIA (24) es de 64 pacientes, pudiendo ser que al introducir mayor número de pacientes, la relación entre mejoría clínica y niveles plasmáticos tendiera a desaparecer. Por otro lado, podría ser que en el estudio TORDIA (24) no hallen dicha relación porque todos los pacientes parten de dosis de 40mg y del diagnóstico de trastorno depresivo mayor resistente a fármacos. Nuestra muestra en cambio, inicia el tratamiento al realizarse el diagnóstico de TDM, TOC o TAG y parten de dosis bajas de FLX, que pueden incrementarse hasta 60mg/día, por ese motivo tal vez sea más fácil encontrar relación con mejoría clínica, ya que no hablamos de no respondedores a tratamiento y sea más fácil al incrementar lentamente el encontrar efectos secundarios al tratamiento. En el caso del estudio de Koelch et al., (13) en el que tampoco encuentran relación entre niveles plasmáticos y mejoría clínica y/o efectos secundarios al tratamiento, a diferencia de nuestro estudio, los niveles no fueron medidos cuando consideramos que el paciente tiene niveles estacionarios de fármaco en sangre (8 semanas), lo que podría explicar el que no hallen dicha relación.

Respecto a la aparición de efectos secundarios, fue bastante frecuente, a las 8 y 12 semanas presentaron efectos secundarios un 38,8% de la muestra, siendo la astenia y la somnolencia los más frecuentes. Los resultados son similares a los reportados en estudios previos (25).

CONCLUSIONES

La dosis de FLX se relaciona con los niveles plasmáticos de fármaco. Los niveles plasmáticos de FLX se

Niveles plasmáticos de fluoxetina y mejoría clínica en una muestra de pacientes con Trastorno Depresivo Mayor, Trastorno Obsesivo-Compulsivo y Trastorno de Ansiedad Generalizada

relacionan con la aparición de síntomas secundarios al tratamiento y con mejoría clínica a las 8 y 12 semanas de inicio del tratamiento.

BIBLIOGRAFIA

1. Hiemke C, Härtter S. Pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors. *Pharmacol Ther.* 2000; 85 (1): 11-28.
2. Kronenberg S, Frisch A, Rotberg B, Carmel M, Apter A, Weizman A. Pharmacogenetics of selective serotonin reuptake inhibitors in paediatric depression and anxiety. *Pharmacogenomics.* 2008; 9 (11): 1725-36.
3. Wilens TE, Cohen L, Biederman J, Abrams A, Neft D, Faird N, et al. Fluoxetine Pharmacokinetics in pediatric patients. *J Clin Psychopharmacol.* 2002; 22 (6): 568-75.
4. Findling RL, McNamara NK, Stansbrey RJ, Feeny NC, Young CM, Peric FV, et al. The relevance of pharmacokinetic studies in designing efficacy trials in juvenile major depression. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2006; 16 (1-2): 131-45.
5. DeVane CL. Metabolism and pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors. *Cell Mol Neurobiol.* 1999; 19 (4): 443-66.
6. Ring BJ, Eckstein JA, Gillespie JS, Binkley SN, Vandenbranden M, Wrighton SA. Identification of the human cytochromes P450 responsible for in vitro formation of R- and S-Norfluoxetine. *J Pharmacol Exp Ther.* 2001; 297: 1044-50.
7. Charlier C, Broly F, Lhermitte M, Pinto E, Anseau M, Plomteaux G. Polymorphisms in the CYP2D6 Gene: Association with plasma concentrations of fluoxetine and paroxetine. *Ther Drug Monit.* 2003; 25: 738-42.
8. Spina E, Santoro V, D'Arrigo C. Clinically relevant pharmacokinetic drug interactions with second-generation antidepressants: an update. *Clin Ther.* 2008; 30 (7): 1206-27.
9. Scordo MG, Spina E, Dahl M-L, Gatti G, Perucca E. Influence of CYP2C9, 2C19 and D6 Genetic polymorphisms on the Steady-State plasma concentrations of the enantiomers of fluoxetine and norfluoxetine. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2005; 97: 296-301.
10. Llerena A, Dorado P, Berecz R, González AP, Peñas-Lledó EM. Effect of CYP2D6 and CYP2C9

A. Blázquez Hinojosa; S. Mas Herrero; MT. Plana Turró; A. Lafuente Flo; I. Méndez Blanco; L. Lázaro García

Niveles plasmáticos de fluoxetina y mejoría clínica en una muestra de pacientes con Trastorno Depresivo Mayor, Trastorno Obsesivo-Compulsivo y Trastorno de Ansiedad Generalizada

- genotypes on fluoxetine and norfluoxetine plasma concentrations during steady-state conditions. *Eur J Clin Pharmacol.* 2004; 59: 869-873.
11. Amsterdam JD, Fawcett J, Quitkin FM, Reimherr FW, Rosenbaum JF, Michelson D, et al. Fluoxetine and norfluoxetine plasma concentrations in major depression: a multicenter study. *Am J Psychiatry.* 1997; 154: 963-9.
 12. Altamura AC, Moro AR, Percudani M. Clinical pharmacokinetics of fluoxetine. *Clin Pharmacokinet* 1994; 26: 201-214.
 13. Koelch M, Pfalzer AK, Kliegl K, Rothenhöfer S, Ludolph AG, Fegert JM, et al. Therapeutic drug monitoring of children and adolescents treated with fluoxetine. *Pharmacopsychiatry.* 2012; 45:72-6.
 14. Lingjaerde O, Ahlfors UG, Bech P, Dencker SJ, Elgen K. The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 1987; 334: 1-100.
 15. Guy, W. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology, Revised. Bethesda, MD: United States Department of Health, Education, and Welfare; 1976.
 16. Kaufman J, Birmaher B, Brent D, Rao U, Flynn C, Moreci P, et al. Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1997; 36: 980-8.
 17. Kovacs, M. Children's Depression Inventory manual. New York: Multi-Health Systems; 1992.
 18. Foa EB, Coles M, Huppert JD, Pasupuleti RV, Franklin ME, March J. Development and validation of a child version of the obsessive compulsive inventory. *Behav Ther.* 2010; 41:121-32.
 19. Birmaher B, Khetarpal S, Brent D, Cully M, Balach L, Kaufman J, et al. The Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders (SCARED): scale construction and psychometric characteristics. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1997; 36: 545-53.
 20. Luborsky L. Clinician's judgments of mental health: A proposed scale. *Arch Gen Psychiatry.* 1962; 7: 407- 17.
 21. Shaffer D, Gould MS, Brasic J, Ambrosini P, Fisher P, Bird H, et al. A children's global assessment scale (CGAS). *Arch Gen Psychiatry.* 1983; 40: 1228-31.
 22. Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, Mazure C, Fleischmann RL, Hill CL, et al. The Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale: I. Development, use, and reliability. *Archives of General Psychiatry.* 1989; 46, 1006-1011.
 23. Llerena A, Dorado P, Berecz R, González A, Jesús Norberto M, de la Rubia A, et al. Determination of fluoxetine and norfluoxetine in human plasma by high-performance liquid chromatography with ultraviolet detection in psychiatric patients. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2003; 783: 25-31.
 24. Sakolsky DJ, Perel JM, Emslie GJ, Clarke GN, Wagner KD, Vitiello B, et al. Antidepressant exposure as a predictor of clinical outcomes in the Treatment of Resistant Depression in Adolescents (TORDIA) study. *J Clin Psychopharmacol.* 2011; 31: 92-7.
 25. Cherna MD, Ahlner J, Bengtsson F et al. Antidepressants drugs in children and adolescents, analytical and demographic data in naturalistic, clinical study. *J Clin Psychopharmacol* 2011; 31: 98-102.