Boletín Informativo Nº16

FLUOXETINA

Precaución con el uso de este antidepresivo en niños y adolescentes

**(Abril  2003)**

Caffaratti, M.; Briñón, M. C.

Centro de Información sobre Medicamentos

Departamento de Farmacia - Facultad de Ciencias Químicas

Universidad Nacional de Córdoba

**Introducción**

La *fluoxetina* es un antidepresivo que pertenece al grupo de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. Actúa inhibiendo en forma selectiva la recaptación de serotonina en la membrana presináptica neuronal, potenciando el efecto de este neurotransmisor.**1**

Dentro de las indicaciones aprobadas por la FDA (Food and Drug Administration) para adultos se encuentran: depresión, bulimia nerviosa, trastorno obsesivo compulsivo, desorden premenstrual disfórico y desorden de pánico.**2, 3**

**Polémicas sobre fluoxetina**

En 1996 la fluoxetina de laboratorio Eli Lilly (nombre comercial: Prozac) fue el medicamento más vendido en Estados Unidos. El fenómeno ocurrido con esta píldora y que probablemente hereden sus competidores es que ha sido adoptada por muchos consumidores, y no precisamente con diagnóstico de depresión.

La “*moda Prozac*” rebasó pronto el ámbito clínico para convertirse en la “*píldora de la felicidad*”. “*Ni un minuto de malesta*r” es la consigna de finales de siglo.

Así, no es de extrañar que algunas personas lleguen a pedir un *Prozac* antes de pronunciar una conferencia; al día siguiente de la muerte de un familiar -aún antes de dar cuartel a la tristeza-, o por un estado fisiológico normal de decaimiento ante cualquier cambio vital.

En España, el consumo de antidepresivos se ha triplicado en diez años y el de ansiolíticos se ha cuadriplicado. ¿Están tan deprimidos y ansiosos los españoles para justificar este incremento? Todos los especialistas consultados coinciden en que el consumo es superior a las necesidades y que se hace un uso complaciente del talonario de recetas.**4**

En enero de este año, la FDA aprobó el uso de *Prozac* (fluoxetina) en niños y adolescentes de 7 a 17 años para el tratamiento de la depresión y del trastorno obsesivo-compulsivo. Esta es la primera aprobación en la población pediátrica de un  antidepresivo inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina.**5**

La polémica está instalada y muchas son las voces que se alzaron contra la FDA. Quienes critican el uso de *fluoxetina* en niños a partir de los siete años argumentan que hay pocas investigaciones sobre si la medicación está o no sobre indicada, y que no se conocen aún los efectos de ésta y otras drogas sobre el cerebro, administradas antes de la pubertad.

Algunos se preguntan ¿Puede ser que la tristeza, la falta de alegría o el insomnio, no sean en sí mismos cuadros que conduzcan a un tratamiento con *fluoxetina*, sino síntomas de otros problemas? ¿No existe el peligro de partir de un mal diagnóstico y tapar el problema de fondo silenciando los síntomas?**6**

Con el objetivo de promover una prescripción racional de este medicamento, evaluando su relación riesgo-beneficio, y dado que no se ha establecido la seguridad de *fluoxetina* en niños para tratamientos prolongados,**2** se provee a continuación información sobre *fluoxetina* relacionada con aspectos específicos de su uso en niños.

**Indicaciones aprobadas en niños**

* ***Depresión***: Indicación aprobada por la FDA para niños y adolescentes de 7 a 17 años.

*Eficacia*: Eficacia comprobada en niños en períodos cortos de tratamiento.

* ***Trastorno obsesivo compulsivo***: Indicación aprobada por la FDA para niños y adolescentes de 7 a 17 años

*Eficacia*: posiblemente efectivo en niños.**7**

**Efectos adversos en niños**

Los efectos adversos más comúnmente asociados con el uso de fluoxetina en niños y adolescentes fueron similares a aquellos experimentados por adultos, los cuales incluyen: náuseas, nerviosismo, vértigo y dificultad en la concentración.**3**

Efectos específicos en niños, que no se han informados en adultos y que se presentan con una incidencia mayor al 2% (siendo esta incidencia mayor al placebo) incluyen: hiperquinesia, desórdenes de la personalidad, hemorragia nasal y uterina.**2**

**Manía**

Se realizaron ensayos clínicos en pacientes pediátricos tratados con *fluoxetina*y en controles con placebo. En el primer caso, se informó manía en un 2,6%, como el efecto adverso más común, suspendiéndose el tratamiento en el 1,8% de los pacientes. En el segundo caso, hubo un 0% de interrupción del tratamiento debido a manía.**2**

*Disminución del crecimiento*

      En un Instituto de Endocrinología y Diabetes de Israel se informaron cuatro casos de pacientes que mostraron una atenuación en el crecimiento y una disminución en la secreción de la hormona del crecimiento durante el tratamiento con antidepresivos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina en trastornos obsesivo-compulsivos y Síndrome de Tourette.

Todos los pacientes fueron tratados con *fluvoxamina* (rango de dosis de 50 a 100 mg/día) o*fluoxetina* (rango de dosis de 20 a 80 mg/día) durante un período de 6 meses a 5 años y mostraron falta o atenuación del crecimiento, en ausencia de enfermedades crónicas y de anormalidades de la función hipotalámica o pituitaria.

Los pacientes (3 niños y 1 niña) fueron derivados al endocrinólogo debido a que presentaban corta estatura y lentas tazas de crecimiento y/o ganancia de peso.**8**

      En un estudio clínico de 19 semanas realizado en niños y adolescentes de 8 a 17 años, se observó que los pacientes tratados con placebo crecieron aproximadamente 1,1 cm más en altura y ganaron alrededor de 1 Kg más de peso, que los pacientes tratados con *fluoxetina*. A pesar que estas diferencias fueron estadísticamente significativas, se desconocía la significancia clínica de esta observación en el crecimiento a largo plazo.**2, 5**

        Otros estudios están en curso para evaluar el impacto de *fluoxetina* sobre el crecimiento, para determinar si la inhibición en el crecimiento puede ser el resultado del uso de antidepresivos, los cuales son inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS).

El mecanismo en niños puede deberse a la supresión de la secreción de la hormona del crecimiento, tal como ocurre en adultos que toman estos antidepresivos que inhiben selectivamente la recaptación de serotonina.**2**

    El laboratorio Lilly (que comercializa Prozac) ha acordado en realizar los estudios de etapa 4 de post-comercialización, para evaluar cualquier potencial impacto en el crecimiento a largo plazo en niños.**5**

         *Suicidio*

Todos los antidepresivos se deben usar con precaución debido a la posibilidad de ideas suicidas. No hay evidencias de que algún antidepresivo tenga mayor potencial que otro para causar intentos de suicidio.

Es esencial hacer un seguimiento cercano del paciente durante las etapas iniciales de la terapia. Se conocen intentos de suicidio en la población pediátrica que involucran sobredosis de*fluoxetina*.**2**

**Efectos adversos en general**

Los efectos adversos de *fluoxetina*son frecuentes en general, aunque moderadamente importantes, y afectan entre el 5-30% de los pacientes. El perfil toxicológico de este fármaco es similar al del resto de los antidepresivos inhibidores de la recaptación neuronal de neurotransmisores (serotonina). En la mayor parte de los casos, las reacciones adversas son una prolongación de la acción farmacológica y afectan principalmente al sistema nervioso central. El 15% de los pacientes tratados con este medicamento se ven obligados a suspender el tratamiento.**1**

La Tabla 1 muestra los efectos adversos producidos por *fluoxetina*.

**Tabla 1. Efectos adversos de fluoxetina 2**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|          acatisia         agitación         alopecia         amnesia         anemia         angioedema         anorexia         ansiedad         bostezos         bradicardia sinusal         broncoespasmo         confusión         congestión nasal         convulsiones         dermatitis de contacto         dermatitis exfoliativa         deterioro visual         diaforesis         diarrea         disfunción en la eyaculación         disfunción orgásmica         disfunción plaquetaria         disgeusia         disminución de la libido         disnea         dispepsia         dolor de cabeza         dolor de espalda |          enfermedad del suero         epistaxis         eritema nodoso         escalofríos         faringitis         fatiga         ganancia de peso         hemorragia         hiperglucemia         hipertensión         hipoglucemia         hiponatremia         hipoosmolaridad         hipotensión ortostática         hipotiroidismo         ideas suicidas         impotencia         incremento de la frecuencia urinaria         infección         inhibición del crecimiento         insomnio         labilidad emocional         laringo-espasmo         manía         menorragia         mialgia         nausea/ vómitos |          necrólisis epidermal tóxica         palpitaciones         pérdida de peso         priapismo         prurito         rash (inespecífico)         rash acneiforme         rash maculopapular         reacción distónica         SIADH (síndrome de inapropiada secreción de hormonaantidiurética)         síndrome de abstinencia         síndrome de Stevens-Johnson         síndrome serotoninérgico         síndromes lupus-like         sinusitis         sofocones         somnolencia         tos         tremor         urticaria         vasculitis         vértigo         visión borrosa         xerosis         xerostomía  |

Los efectos adversos más comunes debido a *fluoxetina*son:

      Náuseas y vómitos (~20%).

      Diarrea, anorexia, xerostomia y dispepsia (~10%) y requieren atención médica.

      Perdida de peso excediendo el 5% del peso corporal se han informado en un 10-15% de los pacientes tratados con *fluoxetina*. Altas dosis se correlacionan con mayores pérdidas de peso. Aproximadamente el 1% de los pacientes requiere discontinuar el tratamiento debido a este efecto adverso. Se debe controlar semanalmente el peso de los pacientes para prevenir futuras perdidas de peso.**2**

      Dolor de cabeza en aproximadamente el 20% de los pacientes que reciben *fuoxetina*. Se ha recomendado discontinuar el tratamiento en menos del 1,5% de los pacientes.

      Nerviosismo y ansiedad se han observado en el 15 y 19% de los pacientes, respectivamente.

      Insomnio, en aproximadamente el 14% de los pacientes que recibieron este medicamento.

Todos estos efectos parecen ser dosis dependiente y han requerido discontinuar el tratamiento en el 5% de los pacientes.**3**

El tratamiento debe suspenderse inmediatamente en el caso de que el paciente experimente algún episodio de erupciones exantemáticas.**1**

**Advertencias especiales**

***Consejos al paciente***

      Tomar el medicamento con o sin alimento.

      Se requieren entre 2 y 4 semanas para alcanzar una respuesta clínica significativa.

      Informar a su médico o farmacéutico si se observan erupciones cutáneas, ansiedad, nerviosismo o anorexia.

      No suspender el tratamiento sin el consentimiento de su médico, aunque mejore la sintomatología.

      Consultar con su farmacéutico si va a tomar otra medicación, incluyendo fármacos que no precisan receta.

      Evitar el consumo de bebidas alcohólicas.

      Posible alteración de la capacidad para conducir. No conducir automóviles ni manejar maquinarias peligrosas, hasta que exista una certeza razonable de que el tratamiento farmacológico no lo afecta de forma adversa.

***Consideraciones especiales***

      Se debe realizar un estrecho control de los pacientes al comienzo de este tratamiento, ya que la posibilidad de un intento de suicidio es inherente a la depresión y puede persistir hasta que se produzca una remisión significativa de los síntomas.

      Se deberá retirar gradualmente el medicamento. Se han observado mareos, agitación, ansiedad, náuseas y sudoración, tras la suspensión brusca de ISRS (Inhibidores selectivos de la recaptación de Serotonina).

      Vigilar las posibles reacciones adversas.

      El tratamiento de la depresión aguda suele necesitar varios meses de tratamiento continuado. No se ha establecido la duración óptima de la terapia.

      Excepcionalmente, se ha observado activación de episodios de manía o hipomanía en pacientes tratados con ISRS.

      Vigilar posibles pérdidas de peso, especialmente en pacientes deprimidos con bajo peso. Un 3-9% de los pacientes han experimentado anorexia al comienzo del tratamiento.

**Contraindicaciones**

      Alergia a *fluoxetina.***1,7**

      Asociación con Inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO). La *fluoxetina* no se debe administrar en combinación con un IMAO, ni tampoco durante los 14 días posteriores a la suspensión de un tratamiento con un IMAO. Esto se debe a que *fluoxetina* y su principal metabolito tienen vidas medias de eliminación prolongadas. Por ello, deberá pasar un mínimo de 5 semanas entre la suspensión de *fluoxetina* y el comienzo de un tratamiento con IMAO.**1,7**

      Administración de *tioridazina*(ansiolítico y antisicótico) luego de un mínimo de 5 semanas posterior a la administración de *fluoxetina*.**7**

**Precauciones**

 **Trastornos bipolares, Manía**

Excepcionalmente se ha observado transición hacia la fase hipomaníaca o maníaca (con sicosis y cambios del comportamiento) e inducción de un ciclo rápido y reversible entre la manía y la depresión.

 **Diabetes**: En pacientes hipoglucémicos se ha observado hipoglucemia durante el tratamiento con *fluoxetina.* Puede ser necesario ajustar la dosis del antidiabético al comienzo del tratamiento o cuando la *fluoxetina* se interrumpa.

               **Convulsiones, Epilepsia**: Como otros antidepresivos puede disminuir el umbral convulsivo. Debe realizarse un riguroso control clínico e interrumpir el tratamiento si se presentan temblores o convulsiones. Se han descripto convulsiones prolongadas en pacientes que también estaban recibiendo terapia electroconvulsiva.

 **Reacciones de hipersensibilidad:**Se han descripto urticarias, angioedema, prurito y anafilaxia. Algunos pacientes con erupción cutánea producida por *fluoxetina*desarrollaron reacciones sistémicas graves, posiblemente relacionadas con vasculitis, alteraciones renales, hepáticas o pulmonares. En caso de erupción cutánea u otra manifestación aparentemente alérgica de causa no identificada, se debe suspender el tratamiento.

 **Hiponatremia**: Se ha informado la existencia de casos de hiponatremia (algunos de ellos con niveles séricos de sodio inferiores a 110 mmol/l). La mayor parte de estos casos se dio en pacientes de edad avanzada, o con volúmenes reducidos por otras causas y en pacientes tratados con diuréticos.

 **Hemorragias**: Se han comunicado casos de alteraciones del sangrado con afectación cutánea con los ISRS, tal como la equimosis. Se recomienda precaución en pacientes que estén en tratamiento con ISRS, especialmente aquellos a los que se les suministra concomitantemente medicamentos que presentan efectos sobre la función plaquetaria (p.ej. AINEs, *ácido acetilsalicílico* y *ticlopidina*), así como en pacientes con historial de trastornos de sangrado.

 **Insuficiencia hepática**: Dado que se metaboliza mayoritariamente en el hígado, deberá ajustarse la posología al grado funcional hepático.

 **Insuficiencia renal**: Habitualmente, en pacientes con insuficiencia renal no es necesario administrar dosis diarias inferiores o menos frecuentes de *fluoxetina*. En pacientes con insuficiencia renal grave, se recomienda la administración de dosis menores o menos frecuentes.

 **Cambios en el apetito o el peso.**

 **Síndrome serotoninérgico**: Excepcionalmente se ha observado el síndrome serotoninérgico, de consecuencias potencialmente fatales.

 **Ansiedad e insomnio**

 **Tendencias suicidas**: Se debe realizar un control de los pacientes al comienzo de este tratamiento, ya que la posibilidad de un intento de suicidio, es inherente a la depresión y puede persistir hasta que se produzca una remisión significativa de los síntomas.

 **Suspensión del tratamiento**: La interrupción brusca del tratamiento con inhibidores de la recaptación de serotonina, ISRS, puede originar reacciones adversas, entre las que se incluyen frecuentemente náuseas y vómitos.**1,7**

**Posología**

    ***Vía oral, adultos***

      Depresión: 20 mg/24 h, por la mañana, después de varias semanas de tratamiento, puede incrementarse la dosis diaria, en función de la respuesta clínica, hasta un máximo de 80 mg/día. Las dosis superiores a 20 mg/día deben administrarse dos veces al día (ej: por la mañana y al mediodía).

      Bulimia: 60 mg/día.

      Trastorno obsesivo compulsivo: 20-60 mg/día. Dosis iniciales de 40-60 mg, demostraron un comienzo de acción más rápido que los que recibieron 20 mg/día. Dosis máxima para cualquier indicación: 80 mg/día.

      Ancianos: se recomienda una dosis de 20 mg/día. Rara vez se pasará de 40 mg/día. Dosis máxima, 60 mg/día.

      Nefropatía o hepatopatía: en casos de seria disfunción hepática o de insuficiencia renal (ClCr 10-50 ml/min), reducir la dosis a 20 mg/48 h.

      Normas para la correcta administración: La administración de una única dosis diaria se hará, preferentemente, por la mañana. Se puede tomar independientemente de las comidas (con o sin alimento). En caso de molestias gastrointestinales, puede ser conveniente administrar el medicamento con algún alimento.**1**

    ***Vía oral, en niños***

      No se ha establecido la dosificación en niños menores de 7 años.

      Para niños de 5 a 18 años de edad, se han utilizado dosis iniciales de 5 a 10 mg/día, tres veces a la semana.

      La dosis se puede ajustar según la necesidad hasta alcanzar un máximo de 20 mg/día.**7**

**Farmacocinética**

    ***Vía oral***

      Absorción: Se absorbe rápidamente, obteniendo una concentración plasmática máxima a las 6-8 h (dosis única oral de 40 mg).

La formulación, de administración semanal, contiene partículas con cobertura entérica que resisten a la disolución hasta que la forma farmacéutica está en un segmento del tracto gastrointestinal con un pH > 5,5. Por lo tanto, retrasa el comienzo de la absorción en una a dos horas en comparación con formulaciones de liberación inmediata. Así mismo, proporciona una diferencia mayor entre la concentración plasmática máxima y las concentraciones estables en comparación con una dosis diaria de 20 mg de *fluoxetina*.

Las concentraciones plasmáticas pueden no predecir la respuesta clínica. Las concentraciones derivadas de dosis únicas semanales están en el rango de la concentración media derivada de una dosis diaria de 20 mg de *fluoxetina*. Las concentraciones estables son menores que las concentraciones mínimas que se mantienen con una dosis diaria de 20 mg de *fluoxetina*.

Las concentraciones en estado de equilibrio tanto de una dosis diaria de 20 mg de *fluoxetina*como de una dosis semanal están en proporción relativa a la dosis total administrada.

Los alimentos no parecen alteran la biodisponibilidad de la *fluoxetina*, pero si retrasan la absorción oral, si bien ello carece de repercusión en clínica.

      Distribución: El grado de unión a proteínas plasmáticas es del 94 %.

Eliminación: se metabolizada ampliamente en el hígado dando lugar al metabolito activo*norfluoxetina*. Se elimina mayoritariamente por orina en forma metabolizada, y en un 2-5% en forma inalterada. La semivida de eliminación de *fluoxetina* es de 4-6 días, pero en pacientes con insuficiencia hepática es de 6,6 días. La *norfluoxetina* tiene un tiempo de vida media plasmática de 4-16 días y en pacientes con insuficiencia hepática de12 días o superior.**1**

**Farmacocinética en niños**

La farmacocinética de *fluoxetina* con una dosis de 20 mg/día se ha evaluado en 21 pacientes pediátricos con depresión o trastornos obsesivo-compulsivos por un período de 62 días.

En niños de 6 a 12 años, las concentraciones de estado estacionario de *fluoxetina* y*norfluoxetina* se incrementaron dos veces con respecto a los adolescentes de 13 a 18 años. Por ejemplo: 171 ng/mL: 86 ng/ml para *fluoxetina* y 195 ng/mL:113 ng/ml para *norfluoxetina*, respectivamente, lo cual se debió principalmente a la diferencia de peso.

No se observaron diferencias en cuanto al sexo. Igual que en adultos, en niños la *fluoxetina* y*norfluoxetina* se acumulan en un alto porcentaje. Con dosis diarias, las concentraciones de estado estacionario se alcanzan en 3 o 4 semanas.2

**Interacciones**

Existen datos clínicos de las siguientes interacciones:

      Antagonistas del calcio (nifedipina, verapamilo): potenciación de la toxicidad del antagonista del calcio, con aparición de edemas, dolores de cabeza, etc., por posible inhibición de su metabolismo hepático.

      Antidepresivos IMAO (ej. tranilcipromina): potenciación de la toxicidad por posible efecto aditivo sobre los niveles de serotonina.

      Antidepresivos tricíclicos (amitriptilina, clomipramina, desipramina, imipramina, nortriptilina, trazodona): aumento de los niveles plasmáticos de los antidepresivos tricíclicos (31-48%), con posible potenciación de su acción y/o toxicidad, por inhibición de su metabolismo hepático.

      Antiepilépticos (carbamazepina, fenitoína): aumento de los niveles plasmáticos de antiepilépticos, con potenciación de su toxicidad, por posible inhibición de su metabolismo hepático.

      Antisicóticos (flufenazina, haloperidol, maprotilina, perfenazina, periciazina, pimozida, trifluoperazina, sulpirida): potenciación de la toxicidad, por posible adición de sus efectos adversos extrapiramidales.

      Benzodiazepinas (alprazolam, diazepam): aumento de los niveles plasmáticos de benzodiazepina, con potenciación de su toxicidad (alteraciones psicomotrices), por posible inhibición de su metabolismo hepático.

      Betabloqueantes (metoprolol, propranolol): potenciación de la toxicidad del -bloqueante, por posible adición de sus efectos sobre el ritmo cardíaco.

      Ciclosporina: aumento de los niveles plasmáticos de ciclosporina, con posible potenciación de su toxicidad. No se ha establecido el mecanismo. Posible inhibición del metabolismo hepático.

      Ciproheptadina: inhibición del efecto antidepresivo de *fluoxetina*, por antagonismo de sus acciones a nivel serotoninérgico.

      Claritromicina: potenciación de la toxicidad de *fluoxetina*, por posible inhibición de su metabolismo hepático.

      Clozapina: aumento de los niveles plasmáticos de clozapina, con posible potenciación de su acción y/o toxicidad, por inhibición de su metabolismo hepático.

      Digoxina: hay estudios donde se ha registrado un aumento de los niveles plasmáticos de digoxina, con posible potenciación de su toxicidad.

      Fentermina: aumento de los niveles plasmáticos de fentermina, con potenciación de su toxicidad, por posible inhibición de su metabolismo hepático.

      Hidrato de cloral: potenciación de la toxicidad de hidrato de cloral, con aparición de somnolencia, por posible inhibición de su metabolismo hepático o desplazamiento de su unión a la albúmina plasmática.

      Itraconazol: potenciación de la toxicidad de *fluoxetina*, con aparición de anorexia, por posible inhibición de su metabolismo hepático.

      Morfina: inhibición del efecto de morfina, por posible antagonismo de sus acciones.

      Pentazocina: potenciación de la toxicidad de *fluoxetina*, por posible incremento de la actividad serotoninérgica a nivel del sistema nervioso central.

      Sales de litio (carbonato de litio): aumento de los niveles de litio con potenciación de su toxicidad. No se ha establecido el mecanismo.

      Selegilina: potenciación de la toxicidad, con síndrome neurológico caracterizado por hiperactividad, pérdida de capacidad de raciocinio y crisis hipertensivas. No se ha establecido el mecanismo.

      Sumatriptán: inhibición del efecto de sumatriptán por posible antagonismo farmacológico de origen desconocido.

      Terfenadina: potenciación de la toxicidad a nivel cardíaco de terfenadina, por posible inhibición de su metabolismo hepático.

      Warfarina: potenciación de la acción y/ o toxicidad del anticoagulante, por posible inhibición de su metabolismo hepático.

      Hipérico: hay estudios con otros antidepresivos ISRS en los que se ha registrado potenciación de la toxicidad por posible adición de sus efectos sobre los niveles de serotonina. **1**

**Especialidades medicinales en Argentina**

Las siguientes son especialidades medicinales aprobadas por ANMAT para su comercialización, que contienen  *fluoxetina* como principio activo en solución oral:

      Animex-on  ( Microsules Bernabó)

      Fluoxetina Ahimsa (Ahimsa S.A.)

      Foxetin (Gador)

      Neupax (Bagó)

      Prozac (Eli Lilly)

**Referencias**

1.      Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Base de datos del medicamento. [en línea] España. CGCOF. Acceso:15/04/03. Disponible en <http://www.portalfarma.com/home.nsf>

2.      Clinical Pharmacology 2000. [en línea] Gold Standard Multimedia. (Acceso restringido).Acceso:15/04/03 Disponible en [http://www.cp.gsm.com](http://www.cp.gsm.com/)

3.      First DataBank, the American Society of Health-System Pharmacists and Medscape. Medscape DrugInfo [en línea] New York Acceso:15/04/03. Disponible en:<http://promini.medscape.com/drugdb/search.asp>

4.      Fármacos, Vol 3, Número 1, enero de 2000. Acceso:15/04/03.Disponible en:<http://www.boletinfarmacos.org/download/jan00.pdf>

**5.**      U. S. Food and Drug Administration**.**FDA Talk Papers (on line). EEUU. Acceso:11/04/03. Disponible en**:**http://www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/2003/ANS01187.Html

6.      Generación Prozac. Adolescentes enfrascados por antidepresivos. La Voz del Interior. Revista Nueva:Número 609 Domingo 16/3/2003.(en línea).Argentina. Acceso: 15/04/03. Disponible en: <http://www.revistanueva.com.ar/00609/Nota03/nota.htm>

7.      Micromedex Healthcare Series. Drugdex Database. Drugdex Managements. ( Acceso restringido). Acceso: 11/04/03. Fundación González Montaner*.*aroncoroni@dic.org.ar

8.      Growth Attenuation Found in Four Pediatric Patients on SSRIs. The Brown University Child and Adolescent Psychopharmacology Update. Vol 4 Nº 10.2002. Acceso:15/04/03. Disponible en: <http://www.medscape.com/viewpublication/427_toc?vol=4&iss=10>

|  |
| --- |
| Se agradece a la Fundación González Montaner por la información provista. |